

Aus dem Institut
für Anästhesiologie der Universität München
(Direktor Prof.Dr. K. Peter)
Bereich Poliklinik
(Leiter Prof.Dr. A. Doenicke)

PROPOFOL UND ETOMIDATE ZUR NARKOSEEINLEITUNG

**Eine klinische Studie mit Cortisol und ACTH Bestimmung
und der Einfluss von Propofol auf endokrinologische Parameter
unter Ruhe- und unter Stressbedingungen.**

DISSERTATION

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michael Otto Walter Raps
aus Bamberg
1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Universität München

(Direktor Prof. Dr. K. Peter)

Bereich Poliklinik

(Leiter Prof. Dr. A. Doenicke)

PROPOFOL UND ETOMIDATE ZUR NARKOSEEINLEITUNG

Eine klinische Studie mit Cortisol und ACTH Be-
stimmung und der Einfluss von Propofol auf endo-
krinologische Parameter unter Ruhe- und unter
Stressbedingungen.

DISSERTATION

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael Otto Walter Raps

aus

Bamberg

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Peter

Prof. O. Müller

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. März. 1988

GLIEDERUNG

0	<u>EINFUEHRUNG</u>
1	<u>MATERIAL und METHODE</u>
1.1	Prüfsubstanzen
1.2	Methodik
1.2.1	Methodik Studie I
1.2.1.1	Ziel
1.2.1.2	Anlage
1.2.1.3	Proband
1.2.1.4	Protokoll
1.2.2	Methodik Studie II
1.2.2.1	Ziel
1.2.2.2	Anlage
1.2.2.3	Patient
1.2.2.4	Protokoll
1.2.3	Verarbeitungstechnik
1.2.4	Auswertungstechnik
1.2.5	Statistische Analyse
1.2.6	Ethik
2	<u>ERGEBNISSE</u>
2.1	Ergebnis Studie I
2.1.1	Demographische Daten
2.1.2	Klinische Einleitung
	Zeitpunkt der Narkose
	Narkosedauer
	Nebenwirkungen während Injektion
	Nebenwirkungen während Narkose
2.1.3	Postnarkotischer Verlauf
2.1.4	Hämodynamik
2.1.4.1	Hämodynamik der Ruhegruppen
2.1.4.2	Hämodynamik der Belastungsgruppen
2.1.5	Hormone
2.1.5.1	Cortisol
2.1.5.2	ACTH
2.1.5.3	Testosteron
2.1.5.4	Aldosteron
2.1.5.5	Human Growth Hormone
2.1.5.6	Prolaktin

- 2.2 Ergebnis Studie II
 - 2.2.1 Demographische Daten
 - 2.2.2 Klinischer Verlauf
 - 2.2.2.1 Einleitung
 - 2.2.2.1.1 Kriterien
 - 2.2.2.1.2 Komplikationen
 - 2.2.2.1.3 Hämodynamik
 - 2.2.2.1.4 Qualität
 - 2.2.2.2 Intraoperativer Verlauf
 - 2.2.2.3 Aufwachphase
 - 2.2.2.4 Postoperativer Verlauf
 - 2.2.3 Hormone
 - 2.2.3.1 Einleitung
 - 2.2.3.2 Cortisol/ACTH ohne Analgetika
 - Propofol
 - Etomidate
 - 2.2.3.3 Cortisol/ACTH mit Analgetika
 - Propofol
 - Etomidate

3 DISKUSSION

- 3.1 Diskussion Studie I
 - 3.1.1 Dosierung
 - 3.1.2 Klinik
 - 3.1.2.1 Nebenwirkungen
 - Injektionsschmerz
 - Flush
 - Apnoe
 - Abwehrbewegungen
 - 3.1.2.2 Postnarkotischer Verlauf
 - 3.1.2.3 Hämodynamik
 - Blutdruck
 - Herzfrequenz
 - 3.1.3 Hormone
 - 3.1.3.1 Cortisol/ACTH
 - 3.1.3.2 Testosteron
 - 3.1.3.3 Aldosteron
 - 3.1.3.4 Human Growth Hormone
 - 3.1.3.5 Prolaktin

3.2	Diskussion Studie II
3.2.1	Diskussion der Klinik
3.2.1.1	Dosierung
3.2.1.2	Einleitung
3.2.1.2.1	Kriterien
3.2.1.2.2	Komplikationen
3.2.1.2.3	Hämodynamik
3.2.2	Hormone
	Prämedikationen
	Einleitung
	Postoperativer Schmerz
	Einzeldiskussion

4 LITERATUR

5 ANHANG

0 EINFUEHRUNG

Zahlreiche Arbeitsgruppen haben sich seit Ledingham und Watt (1983) mit dem Verhalten endokrinologischer Parameter, sowohl nach Hypnotika an Probanden (Engelhardt et al. 1984), als auch intraoperativ an Patienten befasst (Allolio et al. 1984, Börner et al. 1985, Wagner et al. 1984). Doch nur wenige untersuchten diese Parameter auch in der postoperativen Schmerzphase.

Hier setzt nun diese Studie an.

In einer prospektiven Studie (Studie II) wird Cortisol und ACTH nach Einleitung mit Etomidate und dem neuen Hypnotikum Propofol verglichen. Auf Opiode prä- und intraoperativ wurde verzichtet und der Hormonspiegel über 6 Stunden verfolgt.

Im Gegensatz zu bisherigen Arbeiten wurde hier weder eine Prämedikation mit Morphin etc., noch mit Fentanyl kurz vor Einleitung verabreicht, so dass Schmerzreize während der Einleitung (Intubation) und intraoperativ nicht kupiert wurden.

Eine experimentelle Studie (Studie I) untersucht neben diesen zwei Hormonen auch noch Prolaktin, hGH, Testosteron und Aldosteron nach Propofol und ist der klinischen Studie vorgeschaltet.

1 MATERIAL UND METHODE

1.1 Prüfsubstanzen

Propofol

Propofol (ICI 35868, 2-6 Di-isopropylphenol), das, früher in Cremophor EL gelöst, vermehrt anaphylaktische Reaktionen erzeugte (Briggs et al. 1982b, Glen et al. 1984, Doenicke et al. 1985), liegt seit 1983 in einer verträglicheren Emulsion vor (Sojabohnenöl 10%, Eiphsphatid 1,2%, Glycerin 2,25%; Konzentration 10 mg/ml).

Mit beiden Formen konnte im Tierversuch bei intravenöser Gabe eine Anästhesie eingeleitet und fortgeführt werden, wobei die erforderlichen Dosen und anästhetischen Eigenschaften ähnlich waren (Glen et al. 1984).

Propofol gewährt ohne Prämedikation eine rasche, schonende Narkoseeintung (Doenicke et al. 1983) in Dosierungen zwischen 1.5 und 2.5 mg/kg KG (Doenicke et al. 1981, Major et al. 1981, McCollum et al. 1985).

Kardiorespiratorische Depression während der Einleitung in Form von Blutdruckabfall (Briggs et al. 1985, Coates et al. 1985, Patrick et al. 1985, Rolly et al. 1985a) und von Apnoe (Briggs et al. 1985, Goodman et al. 1985) sind als typische Nebenwirkungen beschrieben.

Auf Grund rascher Verteilung und Metabolisierung (Cockshott 1985, Kay et al. 1985a, Schüttler et al. 1985) eignet sich Propofol ebenso zur Aufrechterhaltung der Anästhesie.

Etomidate

1971 wurde Etomidate (Ester-äthyl 1-imidazol, 5-carboxylat) als rasch einsetzendes, gut steuerbares Einleitungshypnotikum und Sedativum mit nur diskreten Nebenwirkungen auf das Atmungs-, Kreislaufsystem (Doenicke 1973, Doenicke et al. 1974b, Gooding et al. 1976) und ohne Histaminfreisetzung (keine Anaphylaxis) eingeführt und wegen seiner therapeutischen Breite schnell populär.

In einer Dosierung von 0.3 mg/kg/KG zeigte sich Etomidate stärker wirksam und gebräuchlichen Hypnotika wie Thiopental oder Methohexital überlegen (Doenicke 1974a, Doenicke et al. 1974b).

Als gewichtigste Nebenwirkung gilt die Suppression der Nebennierenrindenfunktion mit erniedrigten Cortisolwerten, die von Ledingham und Watt 1973 erstmals beschrieben und von vielen Autoren als reversible periphere NNR-Blockade mit erhöhtem ACTH-Auswurf bestätigt wurde (Allolio et al. 1984, Börner et al. 1985, DeCoster et al. 1985, Engelhardt et al. 1984, Fellows et al. 1983, Fragen et al. 1984b).



1.2 Methodik

Die vorliegende Arbeit wurde in eine experimentelle Studie an 24 Probanden (Studie I) und in einen klinischen Prüfungsabschnitt an 24 Patienten (Studie II) unterteilt.

1.2.1 Methodik Studie I

1.2.1.1 Ziele

- ** Einfluss von Propofol auf die Plasmaspiegel von Cortisol, ACTH, Testosteron, Aldosteron, human growth hormone und Prolaktin - unter Ruhebedingungen und unter körperlicher Belastung.
- ** Vitalfunktionen und Nebenwirkungen nach Einleitung mit Propofol.

1.2.1.2 Anlage

prospektiv, offene Studie

Zuteilung der Probanden in vier Gruppen à 6.

Ruhegruppe mit Propofol (2,5 mg/kg KG) Verum

Ruhegruppe mit Placebo (15 ml NaCl) Kontrolle

Belastungsgruppe mit Propofol (2,5mg/kg KG) Verum

Belastungsgruppe mit Placebo (15 ml NaCl) Kontrolle

1.2.1.3 Proband

Kriterien für die Teilnahme an der Studie

- * freiwillige Teilnahme
- * männliches Geschlecht
- * Alter zwischen 18 und 36 Jahren
- * Gewicht zwischen 50 und 90 kg

- * physiologisches Elektrokardiogramm
- * keine Stoffwechselkrankheiten
- * keine pathologischen Laborbefunde
- * keine Narkotika oder Analgetika in den letzten 2 Wochen
- * kein Alkoholgenuss in den letzten 24 Stunden
- * mindestens 7 Stunden Nachtschlaf
- * keine bekannten Allergien auf die Prüfsubstanz

1.2.1.4 Protokoll

Die Probanden werden nach den obengenannten Kriterien ausgewählt. Am Tag vor dem Versuch werden die Probanden zu einer Routineuntersuchung, sowie zur Blutabnahme zur Ueberprüfung der wichtigsten Laborparameter (Blutbild, Nierenprofil, Leberprofil) einbestellt. Die Probanden werden über Ziel und Gefahren des Versuchs informiert und unterschreiben eine Einverständniserklärung. Durch Randomisierung wird der Proband einer der vier Testgruppen zugeteilt.

Versuchstag

Zwischen 08.00 und 08.45 Uhr findet sich der Proband nüchtern im Institut ein. Dieser Zeitpunkt wird mit -60' markiert. Bei folgender Protokollbeschreibung wird nun die relative Versuchszeit verwendet.

-60': Eine 17er-Viggo Verweilkanüle wird in eine vena cubitalis gelegt und während des Versuchs mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Ein EKG Monitor wird angeschlossen und eine automatische Blutdruckmanschette (Marke Akkutorr) um den Oberarm gelegt, auf dessen Seite auch die Kanüle gestochen wurde.

-30': Erste Blutabnahme und Kreislaufkontrolle

- 1': Blutabnahme und Kreislaufkontrolle

0': Injektion der Prüfsubstanz über 60 Sekunden durch den Prüf-
arzt (Propofol 2,5 mg/kg KG für die beiden Verumgruppen-
physiol. Kochsalzlsg .für die beiden Kontrollgruppen)

Zweiminütliche Blutdruck und Herzfrequenzkontrollen während
der ersten 10 Minuten, danach alle 5 Minuten bis zur 30.Minute.
Protokollierung aller Nebenwirkungen vor, während und nach
der Narkose mit dem Prüfarzt.

Innerhalb der nächsten 7 Stunden wird bei allen 4 Gruppen zu
Fixpunkten eine Herzfrequenz/Blutdruckkontrolle durchgeführt und eine
Blutabnahme vorgenommen:

30'	120'	300'	24 St.
60'	150'	360'	
90'	180'	390'	
105'	240'	420'	

Die beiden Ruhegruppen bleiben während dieser 7 Stunden liegen
und ruhen oder lesen.Nach 180' (etwa 12.00 Uhr) wird bei der Placebo-
gruppe, nach 300'(etwa 14.00 Uhr) bei der Verumgruppe ein standarti-
siertes Frühstück serviert. Aus technischen Gründen muss das Früh-
stück der einen Gruppe 2 Stunden später serviert. werden.

Die beiden Belastungsgruppen werden drei Belastungszonen aus-
gesetzt:

- * Zone 1: 90' : Aufstehen und auf dem Fahrradergometer Platz nehmen
- 95' : 10 Minuten genormte Belastung auf dem Ergometer bis 105
Am Ende der Belastung werden geleistete kilccal gezählt.
(5 Minuten 3 kcal, dann 5 Minuten 4 kcal)

105': 5 Minuten Pause bis 110'.

Der Proband bleibt in dieser Zeit auf dem Ergometer sitzen.

110': 10 Minuten genormte Belastung auf dem Ergometer bis 120'.
5 Minuten Tretleistung mit 4 kcal, die zweiten 5 Minuten mit 5 kcal. Nach Ende der Belastung auch hier Ablesen der geleisteten kcal.

* Zone 2: 235': Der Proband nimmt in sitzender Position ein Fussbad in Eiswasser über 5 Minuten bis 240'. Danach Blutabnahme.

* Zone 3: 365': Aufstehen und auf dem Fahrradergometer Platz nehmen.
370': 20 Minuten Dauerbelastung nach Norm auf dem Ergometer.
(bei der Propofolgruppe Tretleistung mit 5 kcal, bei der Placebogruppe mit 4 kcal.)
Während der Belastung Kreislaufkontrolle alle 4 Minuten.
Ablesen der geleisteten kcal nach der Belastung.

Zwischen den drei Belastungszonen können die Probanden auf einer Liege ruhen.
Ausser der drei Zonen sollen die Probanden der Belastungsgruppe nicht anders behandelt werden als die der Ruhegruppen.

Nach Entnahme der letzten Blutprobe (420') wird die Verweilkanüle entfernt.
Der Versuch ist damit für diesen Tag beendet.

Am Morgen nach dem Versuchstag findet sich der Proband noch kurz zur
24 Stunden- Blutabnahme im Labor ein.

1.2.2 _ _ Methodik Studie II

1.2.2.1 Ziele

- ** Einfluss von Propofol bzw. Etomidate auf die ACTH- und Cortisolspiegel bis zu 6 Stunden nach Einleitung.
- ** Vergleich der anästhetischen Eigenschaften von Propofol bzw. Etomidate bei der Einleitung.
- ** Vitalfunktionen und Nebenwirkungen bei der Einleitung mit Propofol bzw. Etomidate.
- ** Einfluss postoperativ gegebener Analgetika auf den Cortisol und ACTH Spiegel.

1.2.2.2 Anlage

randomisierte,prospektive ,offene Studie.

Die Patienten werden nach einem Randomisierungs-

plan den Gruppen zugeordnet (n=12 pro Gruppe):

- * Gruppe 1 : Einleitung mit Propofol (2,5 mg/kg KG)
- * Gruppe 2 : Einleitung mit Etomidate(0,3 mg/kg KG)

1.2.2.3 Patient

Kriterien für die Teilnahme an der Studie

- * freiwillige Teilnahme
- * männliches Geschlecht
- * Alter zwischen 16 und 65 Jahren
- * keine Adipositas (mehr als 20% des Idealgewichts)
- * ASA Grad 1 oder 2
- * keine Störung der Herz/Kreislauffunktion, der Leber- oder Nierenfunktion
- * keine hämatopoetische oder endokrine Störung
- * keine Allergie auf Prüfsubstanz oder deren Bestandteile

- * keine vorbestehenden nachteiligen Erfahrungen mit Halothan- oder Enflurannarkosen.
- * keine Medikationen, die den Anästhesieverlauf möglicherweise beeinflussen.

1.2.2.4 Protokoll

Am präoperativen Tag füllt der Anästhesist mit dem Patienten den Anamnese-Fragebogen aus. Er informiert den Patienten über Ziel und Gefahren des Versuchs und holt sich eine mündliche Einverständniserklärung. Der Patient wird entsprechend dem Randomisierungsplan einer Gruppe zugeordnet.

Abends nimmt der Patient 1 - 2 mg Lormetazepam p.o.

Am Versuchstag wird der Patient um ca. 06.00 Uhr geweckt und erhält 2 mg Lormetazepam p.o.

Im OP-Saal werden die üblichen Vorbereitungen getroffen. Eine 16er Apokath Braunüle wird in eine vena cubitalis gelegt und eine Infusionsflasche mit 0.9% Kochsalzlösung zur Spülung angeschlossen. Dieser Zugang dient ausschliesslich der Blutabnahme für den Versuch. Ein EKG Monitor wird angeschlossen. Die automatische Blutdruckmanschette (Marke Akkutorr) wird an den Arm mit der Testbraunüle befestigt.

Nach der Vorbereitung wird das erste Blut für den -30' Wert abgenommen.

Bei -15' wird 0.5 mg Atropin intravenös verabreicht.

Während der 30 minütigen Ruhezeit darf kein Analgetikum oder Fentanyl gespritzt werden.

Bei -1' erfolgt nach der Blutentnahme die Injektion der Prüfsubstanz über 60 Sekunden durch den Narkosearzt. Die Einleitung sollte spätestens um 09.30 Uhr erfolgen. Im Folgenden wird die Protokollzeit mit Bezugspunkt -1' übernommen.

Während der Einleitung wird minütlich Blutdruck und Herzfrequenz gemessen, Nebenwirkungen werden protokolliert. Bei einsetzender Apnoe wird der Patient über die Maske beatmet (Sauerstoffkonzentration = 30%). Zeitpunkt des Bewusstseinsverlusts wird notiert
3' : Vecuronium 0.08 mg/kg KG i.v.

Halothan bzw. Enfluran über Beatmungsmaske (Konzentration 1.5%).
6' : Der Patient wird endotracheal intubiert, die Narkose nur mit Halothan oder Enfluran mit Stickstoff/Sauerstoff gemisch (2.6 : 1.4) aufrechterhalten.

Intraoperativ wird Herzfrequenz und Blutdruck alle 5 Minuten abgenommen, wichtige Operationsdaten werden ebenso wie eventuelle Nebenwirkungen auf dem Verlaufsbogen notiert. Halothankonzentrationen intraoperative Medikamente und Ventilationsparameter werden auch protokolliert.

In der Aufwachphase achtet der Anästhesist auf Erholungszeit und Nebenwirkungen.

Postoperativ wird der Patient halb- bzw. ganzständig im chirurgischen Aufwachraum zur Blutentnahme und Kreislaufkontrolle aufgesucht. Nach Befinden und Schmerzen wird gefragt, auf Nebenwirkungen geachtet.

Während und nach der Operation erfolgen die Blutentnahmen zu festgesetzten Zeitpunkten:

-30´	90´	180´	360´
- 1´	120´	240´	
60´	150´	300´	

Nach der letzten Blutentnahme bei 360´ wird die Apocath-Braunüle gezogen, der Patient wird gefragt, wie er mit der Narkose zufrieden war.

1.2.3 Verarbeitungstechnik der Blutproben

Die Verarbeitungstechnik der Blutproben war für die beiden Studien gleich.

Für die Hormonbestimmungen wurden 10 ml EDTA Röhrchen vorbereitet, die mit 4000 IE Trasylol beschichtet wurden.

Vor jeder Blutentnahme wurde Herzfrequenz und Blutdruck gemessen. Mit der Blutdruckmanschette wird das Blut leicht gestaut und, nach Verwerfen der ersten Tropfen, das frei tropfende Blut mit dem Röhrchen direkt abgefangen. Die Braunüle wird mit 0.9% NaCl - Lösung durchgespült.

Die Proben werden sofort in Eiswasser gekühlt für 15 bis 60 Minuten und danach bei 5000 Umdrehungen/min für 15 Minuten zentrifugiert.

Nach der Zentrifugation wird das Plasma mit Eppendorf-Pipetten abgesaugt und bei -60 Grad eingefroren.

Für den Transport an die auswertenden Labors werden die Proben in Tiefkühlboxen mit flüssigem Stickstoff verpackt.

1.2.4 Auswertungstechnik

- Vitalfunktionen :

Blutdruck und Herzfrequenz wurden mit einem automatischen Gerät der Firma Akkutorr gemessen, das mit der Oszillationsmethode funktioniert.

- Hormone:

- * Cortisol: Messung im Blutserum mit dem Kit - Micromedic System.

Labor: Prof.O.A. Müller, Klinik Innenstadt der
LMU München

- * ACTH : Messung im Blutserum , Technik: Extraktionsmethode im Kiesgel nach O.A. Müller 1978

Labor: Prof.O.A. Müller, Klinik Innenstadt der
LMU München

- * Aldoste : Messung im Blutserum mit Radioimmunoassay
ron Labor: Prof.W. Wuttke, Universität Göttingen

- * Testoste: Messung im Blutserum mit Radioimmunoassay
ron Labor: Prof.W. Wuttke, Universität Göttingen

- * Prolaktin Messung im Blutserum , Technik: Radioimmunoassay
mit 125*-J, Methode "COATRIA"

Firma: api biomerieux, 7440 Nürtingen 1985

Labor: Nurenberg und Simgen, Fuggerstr, Berlin 30

- * hGH : Messung im Blutserum, Technik: Radioimmunoassay
mit 125*-J, Methode "COATRIA"

Firma: api biomerieux, 7440 Nürtingen 1984

Labor: Nurenberg und Simgen, Fuggerstr, Berlin 30

1.2.5 Statistische Analyse

Die Rohdaten werden in Matritzen einer EDV Anlage abgespeichert.

Die Datenerfassung erfolgte unter Beachtung der gesetzlichen Bestimmungen des Datenschutzgesetzes

Nach der Grobkorrektur werden die statistischen Tests angewandt. Da es sich bei beiden Studien um kleine Gruppenstärken handelt, werden Messzeitblöcke gebildet, um missing data zu eliminieren. Darauf wird bei den Ergebnissen noch konkreter eingegangen.

Angewendet wurden:

- χ^2 - Vierfeldertest für Einzelzahlvergleiche
- U - Test für unabhängige Stichproben
- Wilcoxon-Wilcoxon Ranksumentest für abhängige Stichproben

1.2.6 Ethik

In Übereinstimmung mit dem AMG §41 und §42, sowie der Deklaration von Helsinki 1964 (mit Beilage Tokio 1972).

Bis auf das Legen der Verweilbraunüle werden bei beiden Studien keine invasiven Verfahren angewandt. Die verabreichten Präparate sind seit langer Zeit klinisch erprobt und seit Jahren im allgemeinen Gebrauch.

Die Probanden werden über Ziel, Ablauf und Risiken des Versuchs genau informiert und erklären ihre freiwillige Teilnahme durch die Unterschrift der Einverständniserklärung.

Der Versuch wird von einem in der Anästhesie ausgebildeten Arzt unter Aufsicht von Professor Doenicke durchgeführt.

Ein sicherer Versuchsablauf für die Probanden ist zudem durch medikamentöse und apparative Ausstattung gewährleistet.

Für etwaige Zwischenfälle sind die Probanden bzw. Patienten im Rahmen der gesetzlichen Vorschriften bis in Höhe von 500 000 DM durch die auftraggebende Firma versichert.

2 ERGEBNISSE

2.1 Ergebnis Studie I

2.1.1 Proband

Alle Probanden waren zwischen 18 und 36 Jahren alt, mit einem Mittelwert in der Propofolgruppe von 25,4 Jahren und in der Placebogruppe von 25,2 Jahren.

Alle unter 1.2.1.3 genannten Einschlusskriterien waren erfüllt.

Die Labordaten (Blutbild, Nierenprofil, Leberprofil) aller Probanden vor dem Test waren im normalen Bereich und kein Kandidat wurde dadurch von der Teilnahme ausgeschlossen.

2.1.2 Klinische Einleitung

Da die Einleitung für die Ruhe- und Belastungsgruppen unter gleichen Bedingungen stattfand, wurden die beiden Verumgruppen und die beiden Kontrollgruppen jeweils zu $n = 12$ zusammengefasst.

Folgende Ergebnisse der klinischen Einleitung beziehen sich also auf nur zwei Gruppen mit $n = 12$.

* Zeitpunkt der Narkose

Die Einleitung erfolgte bei allen 24 Probanden zwischen 08.40 und 09.40 Uhr. Die der Propofolgruppe durchschnittlich um 09.04 Uhr, die der Placebogruppe um 09.17 Uhr.

* Narkosedauer

Bei den 12 Probanden der Propofolgruppe kam es nach $54 \pm 4,5$ Sekunden, also vor Beendigung der Injektion, zum Bewusstseinsverlust. (Geprüft: Zählstopp, Nichtbeantworten von Fragen)

Die durchschnittliche Narkosedauer nach der einmaligen Verabreichung von Propofol war 12 Minuten, mit einem Bereich von 6 bis 25 Minuten.

Nach Injektion von NaCl in der Placebogruppe wurde keine Narkose festgestellt.

* Nebenwirkungen während der Einleitung

Diese sind zusammengefasst in Tabelle 1 zu finden, für die Statistik wurde der χ^2 -Vierfeldertest verwendet.

- Injektionsschmerz

Bei der Propofolgruppe verspürten 4 Probanden ein leichtes Brennen, einer starkes Brennen und ein Proband ein Kältegefühl während der Injektion, insgesamt also 50% mit Empfindungen an der Injektionsstelle. Dies ist signifikant ($p=0.05$) zu der Placebogruppe, bei der es zu keinen Irritationen kam.

Bei der Abnahme des 24 St.- Wertes findet sich kein positiver Befund über den Einstichstellen. keine Rötung, keine Thrombophlebitis, keine Infiltration. Auf Befragen werden die Injektionsschmerzen als nicht störend angegeben.

- Flush

Bei 3 Probanden der Propofol-Gruppe trat während der Injektion ein lokales Erythem auf. Diese Flushs wurden im Gesicht bzw. an den Schultern und eines am oberen Rumpf bemerkt.

Zwei dieser drei Probanden gaben zudem ein Hitzegefühl im Kopf an, ein Proband hyperventilierte leicht bis zum Einsetzen der Narkose.

Andere anaphylaktoide Reaktionen wurden nicht beobachtet.

Bei der Placebogruppe trat kein Flush oder Hitzegefühl auf. Mit dem χ^2 - Test wurde keine Signifikanz errechnet.

* Nebenwirkungen während Narkose

- Apnoe

Bei 8 Probanden der Propofol-Gruppe (n=12) wurde Apnoe beobachtet, die länger als 30 Sekunden dauerte. Im Durchschnitt setzte die Atmung dabei 78 Sekunden aus.

Ein Proband dieser Gruppe mit einer Apnoezeit von 250 Sekunden mußte mit der Beatmungsmaske ventiliert werden. Nach Ende der Narkose atmete dieser Teilnehmer wieder selbstständig. Der postnarkotische Verlauf war komplikationslos.

Bei den 12 Probanden der Placebogruppe wurde keine Apnoe beobachtet. Das Ergebnis war, verglichen mit der Verumgruppe, signifikant ($p = 0.001$).

- Spontane Abwehrreaktionen

Vier Kandidaten der Propofol-Gruppe reagierten bei Injektion mit spontanen Abwehrreaktionen. Diese sind als spontane, unrythmische Zuckungen einer Extremität definiert und so vom Myoklonus abzugrenzen.

Alle Abwehrbewegungen waren auf einen Arm beschränkt, die zeitlich längste dauerte 10 Minuten.

Das Ergebnis war signifikant ($p = 0.05$) zur Kontrollgruppe, bei der keine derartigen Abwehrbewegungen beobachtet wurden. Myokloni traten in beiden Gruppen nicht auf.

Tabelle 1

Studie I ---- Nebenwirkungen während der Einleitung

<u>Nebenwirkung</u>	<u>Propofol (n=12)</u>	<u>Placebo (n=12)</u>	<u>Signifikanz</u>
Injektionsschmerz	6	0	*
leichtes Brennen	4	0	
starkes Brennen	1	0	
Kältegefühl	1	0	
Flush	3	0	
Apnoe	8	0	**
spontane Abwehrbewegung	4	0	*
* p 0.05 Signifikanz mit dem χ^2 - Vierfeldertest ** p 0.01 Signifikanz mit dem χ^2 - Vierfeldertest			

2.1.3 Postnarkotischer Verlauf

Alle zwölf Probanden der Propofolgruppe waren nach Erwachen aus der Narkose orientiert und schnell erholt.

Ein Proband klagte nach Erwachen über leichte Kopfschmerzen, ansonsten wurden keine Nebenwirkungen in der Aufwachphase oder im Versuchsablauf registriert. Kein Erbrechen oder Nausea, keine Rhythmusstörungen.

Die Narkose wird ausnahmelos als angenehmer, tiefer Schlaf beschrieben und alle würden die gleiche Narkose noch einmal wählen.

Die Reaktionen auf die Belastungszonen werden bei den Ergebnissen der Hämodynamik beschrieben.

2.1.4 Hämodynamik

Die Rohdaten und die Mittelwertberechnung des Blutdrucks und der Herzfrequenz für die Ruhe- und Belastungsgruppen sind im Anhang nachzusehen.

Missing data betrug ca. 4% der Rohdaten bei allen vier Gruppen.

Für die statistische Auswertung mussten daher wegen der geringen Gruppenstärke ($n=6$) die Rohdaten zu Messzeitblöcken zusammengefasst werden. Für die Schnittlegung durch diese Blöcke orientierte man sich an Protokolleinheiten. Die Messblockeinteilung und die daraus abgeleitete statistische Auswertung können im Anhang eingesehen werden.

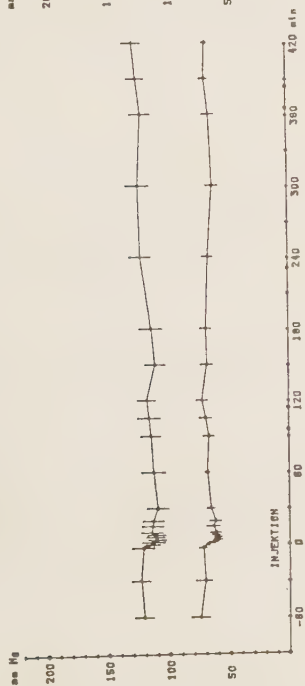
2.1.4.1 Hämodynamik der Ruhegruppen

Die Mittelwerte und Standardabweichung der systolischen, diastolischen Blutdruckwerte, sowie der Herzfrequenz der Ruhegruppe Propofol sind in Graphik 1, die der Ruhegruppe Placebo in Graphik 2 und der Vergleich zwischen den zwei Gruppen in Graphik 3 dargestellt.

* Bei der Propofolgruppe ist der sowohl systolische als auch diastolische Blutdruckabfall in den ersten Minuten nach Injektion bemerkenswert, wobei der diastolische maximal um 20% der Ausgangswerte (signifikant $p=0.05$), der systolische maximal um 9% (signifikant $p=0.05$) fiel (6.bzw

Ruhegruppe PROPOTOL (n=5)

Blutdruck



Ruhegruppe PLACEBO (n=6)

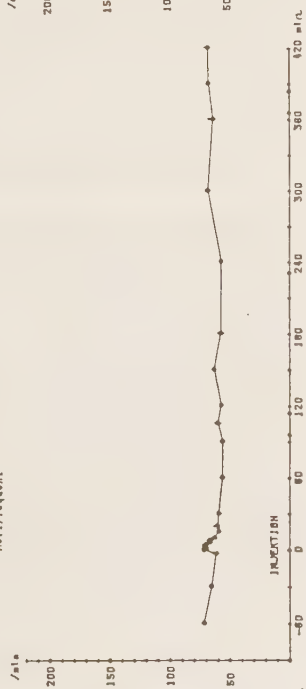
Blutdruck



- 19 -

Ruhegruppe PROPOTOL (n=6)

Herzfrequenz



Ruhegruppe PLACEBO (n=6)

Herzfrequenz



4. Minute nach Einleitung). Die Herzfrequenz dagegen stieg direkt post injektionem um 15% in der 2. Minute. Dies ist ebenfalls auf 0.05 signifikant.

Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte bleiben bis zur ersten Aktivierung bei 180´ (bzw. 240´) durch Essen, Aufstehen etc. ca. 10 mm Hg unter den Ausgangswerten.

Das Kreislaufverhalten nach den ersten Minuten ist ansonsten stabil und ohne signifikante Sprünge bis zum Versuchsende.

* Die Placebo Kontrollgruppe weist fast identische systolische, diastolische und Herzfrequenz- Ausgangswerte auf.

Bei der Einleitung fällt der diastolische Blutdruck um 8% in der 8. Minute auf 67 mm Hg, systolische Werte und Herzfrequenz bleiben stabil bei ca 115 mm Hg bzw. ca. 60 Schlägen/min. Keine Signifikanzen.

Auch der Fortlauf der Werte ist konstant und nicht bemerkenswert, keine Signifikanzen.

Der einzig signifikante Unterschied mit dem U-Test zwischen den Gruppen ist der Abfall der diastolischen Blutdruckwerte in den ersten 10 Minuten ($p=0.01$).

2.1.4.2 Hämodynamik der Belastungsgruppen

Graphische Darstellung der Belastungsgruppe Verum in Graphik 4, der Belastungsgruppe Kontrolle in Graphik 5, Vergleich der beiden Gruppen in Graphik 6.

* Die Bezugswerte bei -1´ sind normoton bzw. normofrequent in der Propofolgruppe. Während der Einleitung kommt es zu ähnlich grossen Abfällen wie in der Ruhe Propofolgruppe:

systolisch um 13% in der 4. Minute auf 105.6 mm Hg, signifikant $p=0.05$

diastolisch um 18% in der 6. Minute auf 60.5 mm Hg, signifikant $p=0.05$

Bei der Herzfrequenz kommt es auch hier zu einem leichten Anstieg um 8% auf 74/ min in der zweiten Minute nach Einleitung (keine Signifikanz) .

Bis zur ersten Belastung bei 95´ bleiben die systolischen und dia-

stolischen Werte um 10 bis 15 mmHg unter den am Anfang gemessenen.

Während der zwei Ergometerbelastungen werden, besonders bei der zweiten submaximalen, Blutdruckspitzen von bis zu 170 - 190 mmHg und Herzfrequenzspitzen von bis zu 220/min gemessen. In Einzelfällen stieg die Frequenz sogar auf 260/min. Dies entspricht einer Steigerung um Faktor 2.7.

Mit dem Wilcoxon-Wilcox Test sind all die systolischen Blutdruckanstiege und die Herzfrequenzanstiege bei Stresszonen signifikant, ebenso wie der Abfall nach Belastung (Niveau 0.05).

Nach den Belastungszonen erreichen alle drei Messeinheiten bereits bei der nächsten Messung (30 Minuten nach Belastung) wieder die Grundlinie.

* Die Placebo Kontrollgruppe startet mit gleichen Ausgangswerten (-1'). Bei der Einleitung fällt der systolische und diastolische BD-Wert in der 6. Minute um ca. 5% (auf 110 bzw. 65 mmHg). Keine Signifikanz.

Auch die Herzfrequenz reagiert während der Einleitung insignifikant.

Die drei Werte verlaufen, ausser bei den Belastungszonen, auf der Grundlinie. Bei der Belastung kommt es auch hier zu Anstiegen um 70% auf 170 bis 190 mmHg und Herzfrequenzanstiegen um Faktor 1.3 auf ca. 160/min.

Alle Anstiege und Abfälle um die Stresszone 1 sind signifikant für die systolischen BD Werte und die Herzfrequenz.

Der U-Test wird auf die Messblocktabellen angewendet und zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Belastung Verum und Belastung Kontrolle für die erste Ergometerzone.

Für die zweite Ergometerzone zeigt sich ein signifikanter Unterschied für den systolischen BD und HF ($p=0.01$). Vergleiche Graphik 6.

Hier muss auf einen systematischen Fehler hingewiesen werden:

Die Placebogruppe wurde von der Studie Suttman 1986a (noch nicht veröffentlicht) übernommen. Alle Versuchsbedingungen waren identisch, nur wurde bei der zweiten Ergometerbelastung von 370' bis 390' versehentlich weniger belastet. Durchschnittliche kcal Belastung der Propofolgruppe: 35 kcal, der Placebogruppe 22 kcal.

Dies wirkt sich auf die Hämodynamik und Hormonverhalten aus und wird dort diskutiert.

Graph 4

Belastungsgruppe PROPOFOL (n=6)

Blutdruck



Graph 5

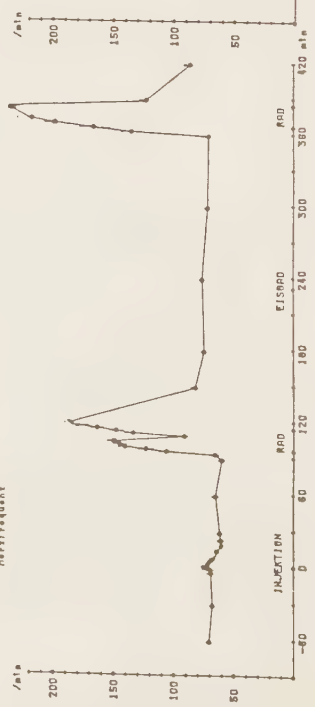
Belastungsgruppe PLACEBO (n=6)

Blutdruck



Belastungsgruppe PROPOFOL (n=6)

Herzfrequenz



Belastungsgruppe PLACEBO (n=6)

Herzfrequenz



Nach den Ergometerbelastungen treten bei den Probanden, je nach Trainingszustand, Erschöpfungserscheinungen auf.

Bei einem Probanden der Propofolgruppe musste die Normleistung in der 8. Minute der zweiten Ergometerzone wegen Erschöpfung abgebrochen und auf einer niedrigeren Stufe beendet werden.

Ergebnisse der Ergometerbelastung:

1. Belastungszone (95' - 120')

Propofolgruppe 23,9 kcal, Placebogruppe 20,8 kcal

2. Belastungszone (370' - 390')

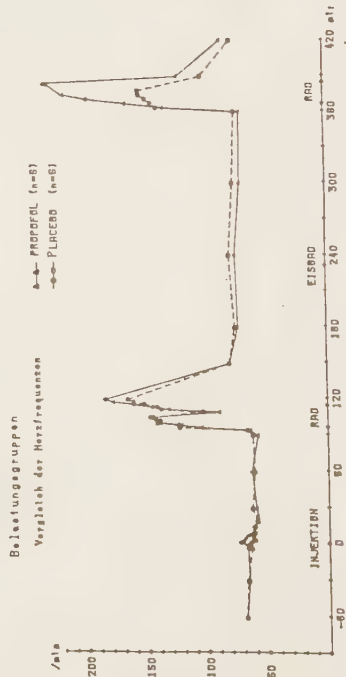
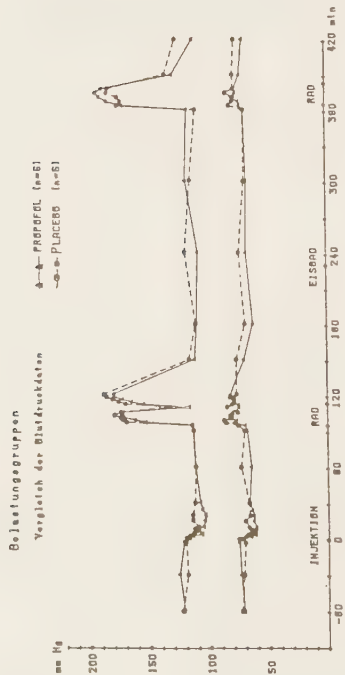
Propofolgruppe 35 kcal, Placebogruppe 22 kcal

Das Eisbad über 5 Minuten erzeugte bei 5 der 12 Probanden ein Kollapsgefühl und Schwindel. In 4 Fällen fällt der systolische Blutdruck bei 240, kurz nach dem Eisbad, bis zu 10 mm Hg, in einem Fall bis zu 20 mm Hg. Herzfrequenz und diastolischer Blutdruck zeigen keine Veränderungen. Signifikante Unterschiede zwischen den Belastungsgruppen wurden nicht gefunden.

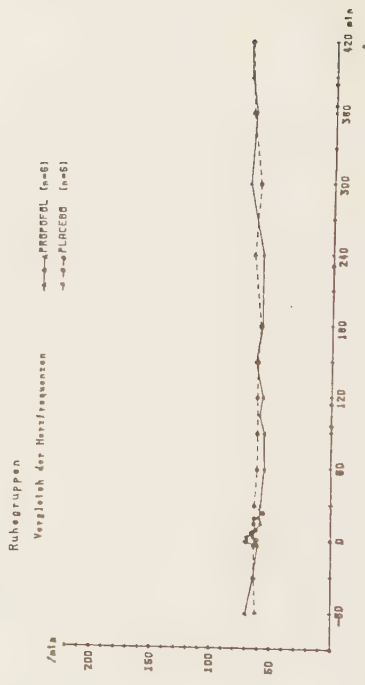
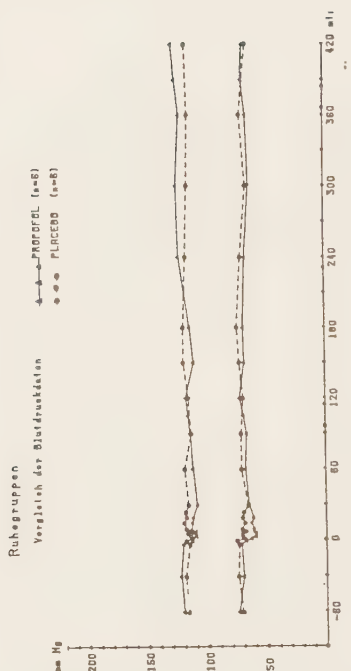
Am Ende des Versuchstags wurden die Probanden nochmals nach Nebenwirkungen abgefragt. Ausser nach den zwei Ergometerbelastungen, wurde kein Kopfweh, Nausea angegeben.

Auch Probanden mit systolischen Blutdruckabfällen bis 25% während der Einleitung und diastolischen bis 35% klagten über keine hypotonen Symptome während des Verlaufs.

Graph 6



Graph 3



2.1.5 Hormone

Da später die Hormonverläufe der Ruhegruppen gemeinsam mit denen der Belastungsgruppen diskutiert werden, wird hier nach einzelnen Hormonen geordnet und deren Ruhe- und Stresskurven nacheinander beschrieben.

Bei der statistischen Analyse fand man gleiches Problem wie bei der Hämodynamik vor. Auch hier wurden die Gesamtkurven der Hormone in Messzeitblöcke aufgeteilt und die Statistik angewandt.

Rohdaten aller Hormone, Messzeitblöcke sowie -einteilung für folgenden Abschnitt finden sich im Anhang.

2.1.5.1 Cortisol (Graph 7 und 8)

* Ruhegruppe Propofol

Bei einer weiten Ausgangsstreuung (15 - 30 µg/dl) zeigen die sechs Probanden der Ruhe-Propofolgruppe nach einer halben Stunde einen -1^{er} Bezugswert von 13 - 20 µg/dl. Die Bezugswerte sind damit im physiologischen Bereich.

Nach der Einleitung fällt Cortisol von 19.4 ± 7.8 µg/dl um ca. 08.30 Uhr im Mittel bis auf 14.5 ± 6.5 µg/dl in der 105. Minute. Dieser maximale Abfall ist nicht signifikant, er entspricht einem 25% Fall verglichen zu dem Cortisol-Bezugswert.

15 Minuten später steigt Cortisol jedoch gleich wieder auf 17.4 ± 4.6 µg/dl.

Bis zum Mittagessen fallen die Cortisolwerte - entsprechend der circadianen Rhythmik-insignifikant ab und erreichen, nach Essensgabe, einen Gipfel von 22.1 ± 7.8 µg/dl.

Zum Versuchsende gegen 16.00 Uhr erreichen die Werte einen Tiefstwert von 13.8 ± 5.0 µg/dl.

* Ruhegruppe Placebo

Diese Gruppe startet etwas niedriger als die Propofolgruppe (Bezugswert bei -1^{er} : 15.8 ± 3.0 µg/dl, nicht signifikant) und fällt bis zur 90. Minute sogar unter 10 (9.6 ± 3.9 µg/dl). Dies entspricht einem 35% igen Abfall vom Bezugswert und einer 0.01 Signifikanz im Vergleich zur

Propofolgruppe.

Bis zum Mittagessen, das aus technischen Gründen bereits nach 180' serviert wurde, erholt sich Cortisol kaum und bleibt im 10 µg/dl Bereich. Der Essenspeak erreicht $15,7 \pm 5,1$ µg/dl und hat einen ähnlichen prozentualen Anstieg wie die Propofolgruppe (50% bzw. 60%).

Gegen Versuchsende fällt Cortisol wieder unter 10 µg/dl.

Die 24h Werte beider Ruhegruppen liegen bei 10 der 12 Kandidaten über den Bezugswerten des Vortages, Mittelwert $26 \pm 5,2$ µg/dl.

* Belastungsgruppe Propofol

Der Bezugswert dieser Gruppe ist $18,5 \pm 4,1$ µg/dl und dem der Ruhe Propofolgruppe vergleichbar ($19,4$ µg/dl). Bis zur 90. Minute fällt dieser um 45% auf $10,7 \pm 4,6$. Dieser Fall ist markanter als bei der Propofol Ruhegruppe, jedoch nicht signifikant verschieden.

Bei der Ergometerbelastung steigt Cortisol signifikant auf $16,2 \pm 7,7$ µg/dl in der 120. Minute.

Bis zum Essen/Eisbad Peak erholt sich Cortisol auf 12 µg/dl, bevor es erneut auf $17,1$ µg/dl ansteigt (300'). In der letzten Belastungszone steigt Cortisol auf die höchsten Werte des Tages ($26,1 \pm 9,2$ µg/dl = 80%).

Trotz fortgeschrittener Tageszeit kommt es auch in den Ruhephasen nicht zum kontinuierlichen Cortisol-Abfall, wie man es nach der circadianen Rhythmik erwarten würde.

* Belastungsgruppe Placebo

Diese Kontrollgruppe hat den niedrigsten Bezugswert der hier gemessenen Cortisolwerte. Mit $11,6 \pm 6,7$ µg/dl liegt dieser dennoch im physiologischen Bereich.

Bei der Einleitung sinkt der Mittelwert um 20% unter 10 µg/dl erholt sich allerdings bereits mit dem ersten Stresstimulus auf $17,5 \pm 10$ µg/dl in der 120'.

Bis zum Essen/Eisbad-Peak bei 240' fällt Cortisol nicht auf die Grundlinie zurück: Der Wert bleibt auf 14,2 und steigt nach dem Eisbad auf $16,5 \pm 6,7$ µg/dl.

Vor dem 2. Ergometertest fällt das Cortisol auf Grundlinie und steigt dann auf die höchsten Tageswerte, unmittelbar nach der Belastung:

$19 \pm 3,6 \mu\text{g/dl}$.

Der letzte Wert um 16.00 Uhr liegt bei $12,1 \pm 6,1 \mu\text{g/dl}$, ähnlich dem Ausgangswert.

Beim Betrachten der Graphik fällt auf, dass die Cortisolkurven der Belastungs-Propofolgruppe und deren Kontrollgruppe sich annähernd gleich verhalten. Mit dem U-Test keine Signifikanzen.

2.1.5.2 ACTH (Graph 7 und 8)

* Ruhegruppe Propofol

Die ACTH Kurven beider Ruhegruppen verlaufen ruhig im unteren Norm-Bereich. Die Propofolgruppe startet mit einem Bezugswert ($\sim 1'$) von $16 \pm 4,4 \text{ pg/ml}$ und fällt 30 Minuten nach Einleitung um 40% auf $9,8 \pm 5 \text{ pg/ml}$. Schon nach weiteren 30 Minuten hat sich ACTH wieder auf das Niveau des Bezugswertes erholt und steigt während des Cortisoltiefs weiter bis auf 25 pg/ml bei $105'$.

Bis zum Essen bleibt ACTH stabil im $15 - 25 \text{ pg/ml}$ Bereich, steigt bei $240'$ nochmals, gemeinsam mit Cortisol auf den höchsten Wert (27 pg/ml) und fällt bei Versuchsende auf das gleiche Niveau des Ausgangswertes.

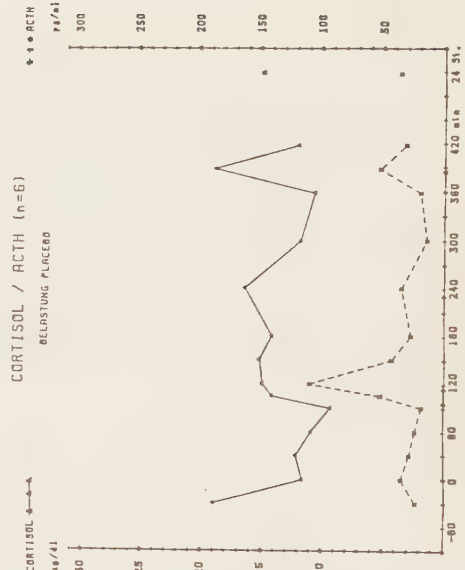
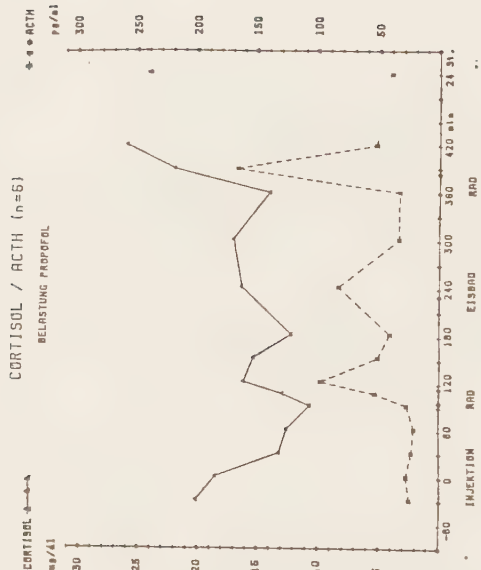
* Ruhegruppe Placebo

Die Kontrollgruppe hat einen signifikant höheren Ausgangswert ($p=0.05$) von $26,8 \pm 12 \text{ pg/ml}$ ACTH, fällt um 17% auf $22,3 \text{ pg/ml}$ in der 30. Minute. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein immer noch signifikanter Unterschied ($p=0.1$) zu dem tieferen ACTH der Verumgruppe.

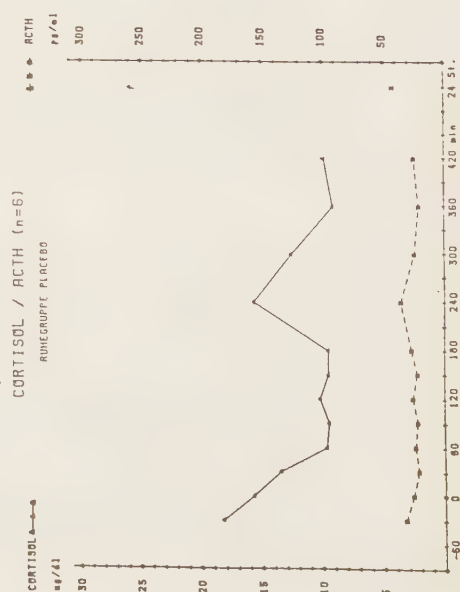
Den Cortisolabfall reguliert das ACTH der Kontrollgruppe mit einem leichten Anstieg auf 27 pg/ml .

Bis zum Essen keine Veränderung, Essenspeak bei $36,5 \pm 17 \text{ pg/ml}$ und Abfall der ACTH Werte gegen 16.00 Uhr auf Ausgangsniveau.

Die 24 Stunden Werte liegen mit $33,6 \pm 12 \text{ pg/ml}$ (Propofol) und



Graph 7

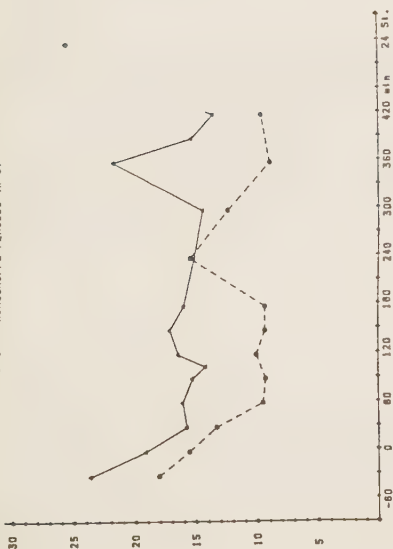


CORTISOL 1 m VERGLEICH

CORTISOL

mg/dl

▲ —▲—▲ RUHEGRUPPE PROPOL (n=6)
● —●—● RUHEGRUPPE PLACEBO (n=6)



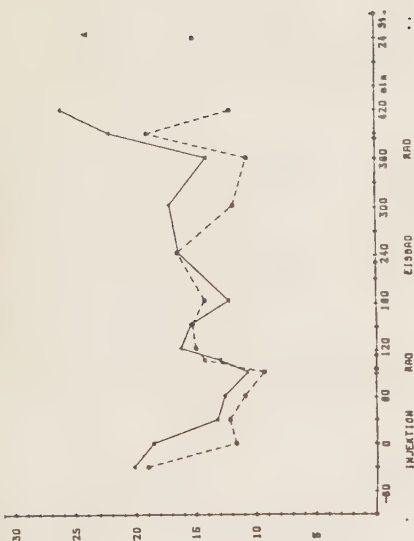
Graph 8

CORTISOL 1 m VERGLEICH

CORTISOL

mg/dl

▲ —▲—▲ BELASTUNG PROPOL (n=6)
● —●—● BELASTUNG PLACEBO (n=6)

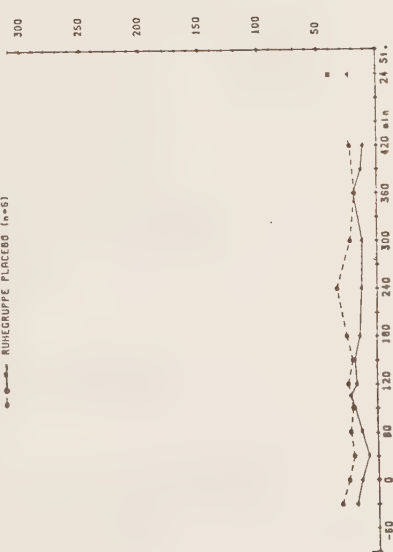


ACTH 1 m VERGLEICH

ACTH

pg/ml

▲ —▲—▲ RUHEGRUPPE PROPOL (n=6)
● —●—● RUHEGRUPPE PLACEBO (n=6)

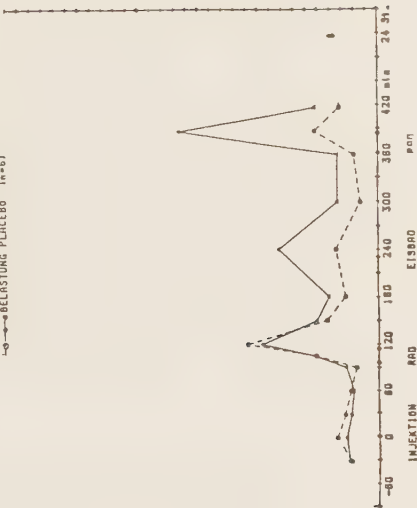


ACTH 1 m VERGLEICH

ACTH

pg/ml

▲ —▲—▲ BELASTUNG PROPOL (n=6)
● —●—● BELASTUNG PLACEBO (n=6)



42,8[±] 29 pg/ml beide deutlich über den Bezugswerten des Vortages.

* Belastungsgruppe Propofol

Ausgangswert: 27 [±] 11 pg/ml ACTH. Dem initialen Cortisolabfall steuert ACTH nicht entgegen und bleibt im Bereich um 25 pg/ml.

Die 3 Belastungszonen sind an dem ACTH-Verlauf gut zu erkennen.

Bei der ersten Ergometerbelastung bei 95^ˆsteigt ACTH auf 98,3 pg/ml, bei der zweiten folgt es dem Cortisol mit den höchsten Tageswerten von 168 [±] 76 pg/ml ACTH. Beide Spitzenwerte sind signifikant zum Vorbelastungswert. p=0.1 für Ergometer 1 und p= 0.05 für Ergometer 2.

Zwischen den Tests erreicht ACTH fast die Grundlinie.

* Belastungsgruppe Placebo

Ausgangswert: 35,6 pg/ml ACTH. Hier allerdings folgt ACTH dem Cortisol und erreicht, parallel mit Cortisol, den tiefsten Punkt in der 120. Minute (19,2 [±] 8 pg/ml).

Bei Belastung 95^ˆsteigt ACTH um Faktor 5 auf den höchsten Wert im Verlauf 110,6 pg/ml, zur zweiten Belastung nur um Faktor 0.25 auf 53,8 pg/ml.

Zwischen den Stresszonen erreicht ACTH, bzw. unterschreitet sogar die Baseline.

Vergleicht man nun die ACTH-Kurven beider Belastungsgruppen, so findet sich ein konkordantes Verhalten auf die Stresszonen. Einzig signifikanter Unterschied war die Reaktion auf die zweite Ergometerbelastung. Auf das Essen kommt es bei beiden Gruppen zu keinen wesentlichen Steigerungen. Die 24 Stunden Werte gleichen denen des Vortages.

2.1.5.3 Testosteron (Graph 9)

* Ruhegruppen

Beide Ruhegruppen weisen einen Testosteron Verlauf innerhalb der Normgrenzen auf und dem circadianen Gefälle entsprechend.

In der Propofolgruppe (Ausgangswert 673 ng/dl) kommt es nach 60 Minuten zum Anstieg auf 860 ng/dl. Bis zum Ende des Versuchs fallen die Werte kontinuierlich und insignifikant bis auf 620 ng/dl bei 16.00 Uhr ab.

In der Kontrollgruppe liegt der Ausgangswert höher (920 ng/dl) und fällt in der 60. Minute bis auf 759 ng/dl. Im Gegensatz zu der Verumgruppe hat sie bei 120' den höchsten Wert und fällt dann, genau wie die Verumgruppe kontinuierlich bis zum letzten Wert.

Bei beiden Gruppen liegen die beiden letzten Werte jeder Gruppe unter dem 08.00 Uhr Ausgangsniveau. Die 24 Stunden Werte sind auf gleicher Ebene wie die Bezugswerte des Vortages.

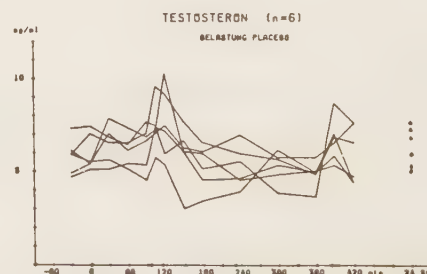
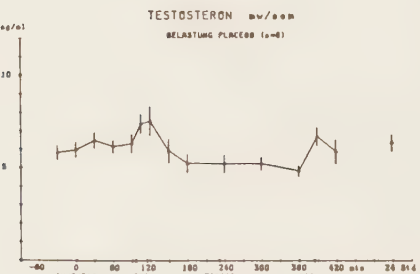
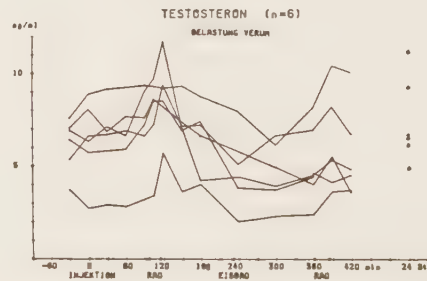
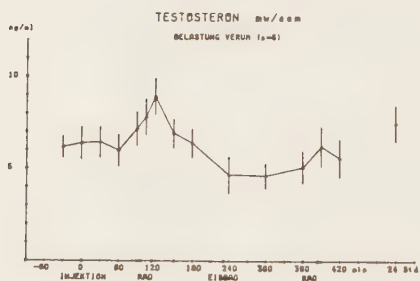
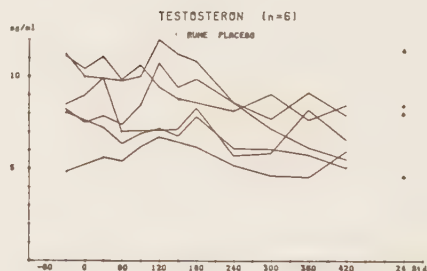
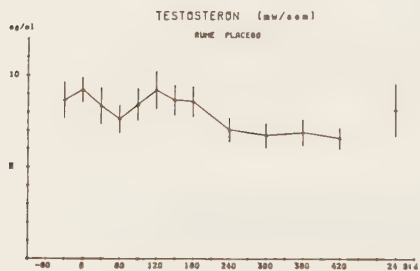
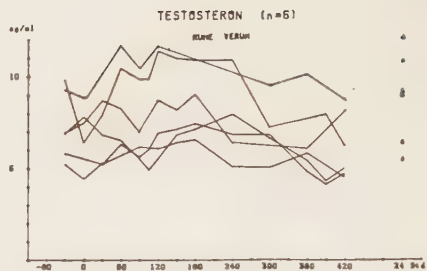
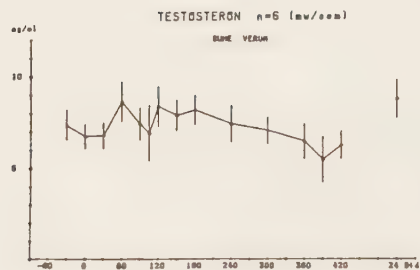
* Belastungsgruppen

Beide Belastungsgruppen haben einen ähnlichen Bezugswert (596 bzw. 636 ng/dl) und eine Baseline bei ca. 500 ng/dl.. Die 2 Ergometerbelastungen sind bei beiden gut zu erkennen, eine Reaktion auf den Stimulus Essen/Eis bleibt aus.

Testosteron der Verumgruppe bleibt über die Einleitung stabil, steigt bei der ersten Ergometerbelastung um 16% auf 889 ng/dl und reagiert schwächer bei der zweiten Ergo-Belastung (616 ng/dl). Ein Blick auf die Einzelkurvenverläufe zeigt homogenes Verhalten mit schwächerer Stresszone 2-Reaktion.

Testosteron der Kontrollgruppe mit gleichem Reaktionsmuster, stabil über Einleitung - Stresspeaks bei 750 bzw. 666 ng/dl.

Nach 13.00 Uhr fallen die Testosteron werte beider Gruppen unter den Ausgangswert von -1'. Die 24 Stunden Werte beider Gruppen sind in etwa gleich gross wie die des Vortages.



2.1.5.4 Aldosteron (Graph 10)

* Ruhegruppen

Ausgangswert der Propofolgruppe 106 ± 26 pg/ml. Nach der Einleitung fällt dieser Wert insignifikant auf 82 ± 26 pg/ml (=21 %) und steigt dann, parallel dem ACTH-Anstieg, bis auf $108,4 \pm 13$ pg/ml wieder an (150').

Am Nachmittag flacht die Aldosteron Kurve im 70 - 90 pg/ml Bereich aus, ohne auf Essensgabe zu reagieren. (2 Probanden dieser Gruppe reagieren mit insignifikantem Anstieg, ohne gleichzeitigen ACTH Anstieg).

Die Kontrollgruppe weist eine längere initiale Aldosteron-Depression auf, wie es in der gleichen Gruppe schon bei den Cortisol- und Testosteronspiegeln beobachtet wurde. Es fällt von 123 ± 42 pg/ml bei -1' bis auf $74,6 \pm 28$ pg/ml in der 180. Minute. Dieser 40%-Abfall entspricht einer 0.1 Signifikanz im Wilcoxon- Wilcoxon Test.

In der 240. Minute (Essen) steigt Aldosteron auf 113 pg/ml (40%). 5 der 6 Probanden dieser Gruppe reagieren auf das Essen mit einem Aldosteron- Anstieg, davon 3 signifikant ($p=0.05$). Bei keinem dieser Aldosteron-Anstiege konnte eine Korrelation zu ACTH gesichert werden.

Bis zum Versuchsende stabilisiert sich Aldosteron bei 90 pg/ml.

Nach 11.00 Uhr fallen die Aldosteronkurven beider Ruhegruppen unter den -1'- Bezugswert und erreichen diesen nicht mehr während des Versuchs. Beide 24h-Werte liegen weit über denen des Vortages.

* Belastungsgruppen

Bei beiden Kurven sind deutlich die Aldosteron-peaks bei den zwei Ergometerbelastungen zu erkennen.

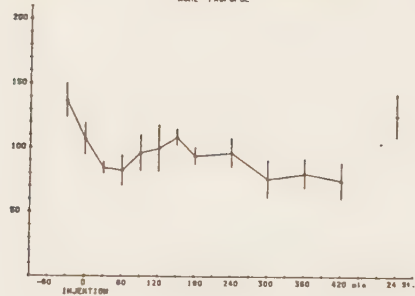
Die Placebogruppe hat einen hohen Ausgangswert 141 ± 26 pg/ml, der der Propofolgruppe liegt mit 102 pg/ml ähnlich hoch wie die der Ruhegruppen.

Nach Einleitung fällt Aldosteron der Propofolgruppe um 22% auf 78 pg/ml in der 30. Minute, die Placebogruppe um 15% auf 122 pg/ml.

Beide Gruppen reagieren auf die erste Ergometerbelastung mit vermehrter Aldosteronsekretion, die Propofolgruppe jedoch mit einem fast 400%igen Anstieg auf 327 pg/ml, die Placebogruppe mit einem 200%igen Anstieg auf 245 pg/ml. Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0.01$).

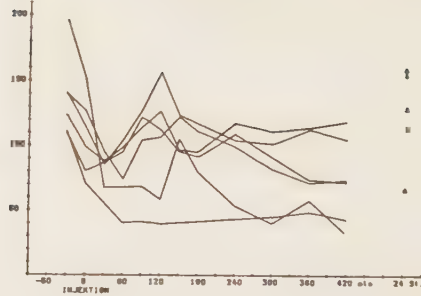
ALDOSTERON n=6 (mw/sem)

RUHE PROPRIO.



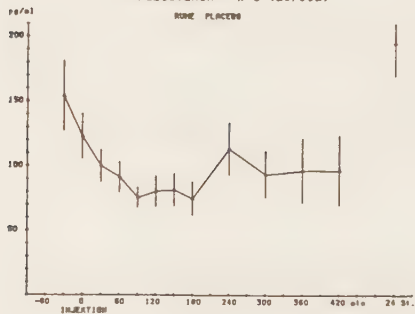
ALDOSTERON n=6 (mw/sem)

RUHE PROPRIO.



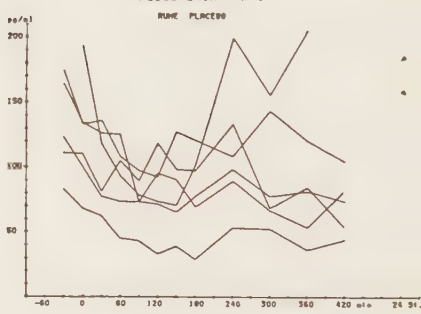
ALDOSTERON n=6 (mw/sem)

RUHE PLACES



ALDOSTERON n=6

RUHE PLACES



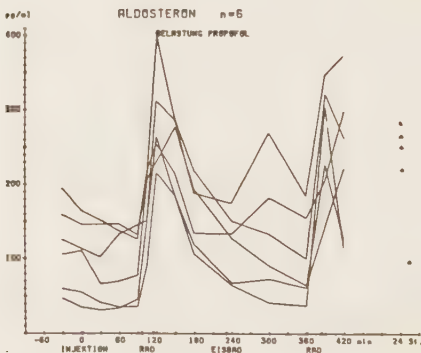
ALDOSTERON n=6 (mw/sem)

BELASTUNG PROPRIO.



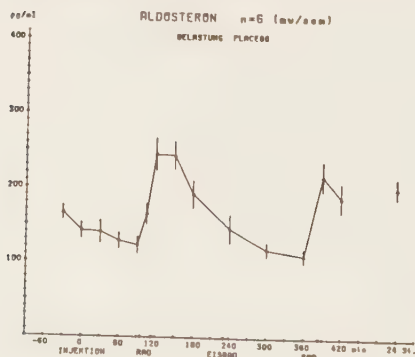
ALDOSTERON n=6

BELASTUNG PROPRIO.



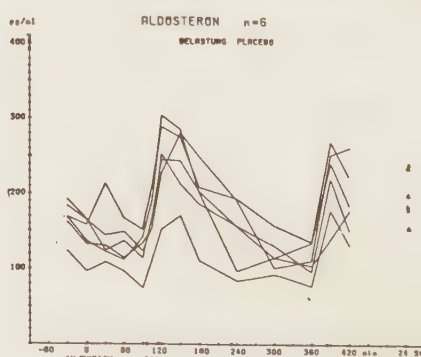
ALDOSTERON n=6 (mw/sem)

BELASTUNG PLACES



ALDOSTERON n=6

BELASTUNG PLACES



Diese Anstiege sind nicht proportional zu ACTH-Anstiegen der gleichen Gruppen. Nach dieser Belastung fallen die Aldosteronspiegel beider Gruppen langsam ab, sind 30 Minuten nach Belastung immer noch signifikant zur Baseline und erreichen erst nach 360' das Ausgangsniveau.

Auf den Stimulus Essen/Eisbad reagieren nur 2 Kandidaten der Propofolgruppe ohne ACTH-Korrelat.

Bei der zweiten Ergometerphase bei 370' steigen die Aldosteronwerte der Propofolgruppe wieder auf gleiche Höhe wie bei der ersten, die der Placebogruppe bleiben um 30 pg/ml unter denen des ersten Ergometertests (signifikant $p = 0.5$), auch hier ohne ACTH-Korrelat.

Sowohl die Aldosteronkurven der beiden Ruhe-, wie auch der beiden Belastungsgruppen verlaufen annähernd gleichgerichtet. Die einzige Signifikanz mit dem U- Test war die bei der zweiten Belastungszone.

Die 24h- Zahlen der Belastungsgruppen liegen über entsprechenden des Vortages.

2.1.5.5 Human Growth Hormone (Graph 11)

* Ruhegruppen

Die Mittelwerte beider Ruhegruppen liegen alle im Normbereich (bis 8 ng/ml, Fabrikat api-biomerieux), die Ausgangswerte sind signifikant verschieden: Propofol 0.85 ng/ml, Placebo 3,2 ng/ml.

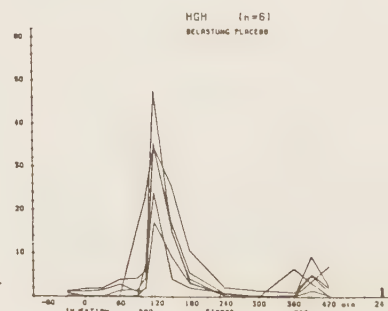
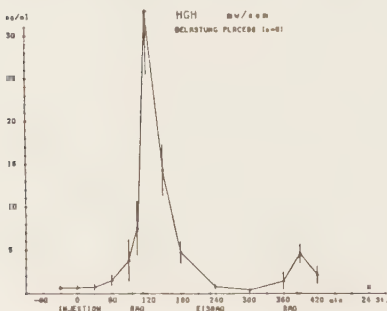
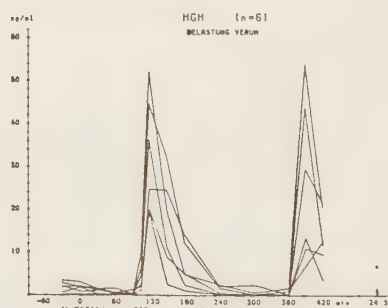
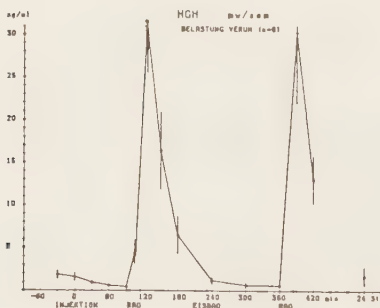
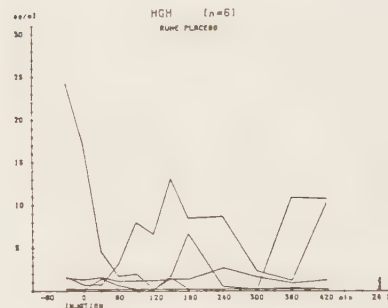
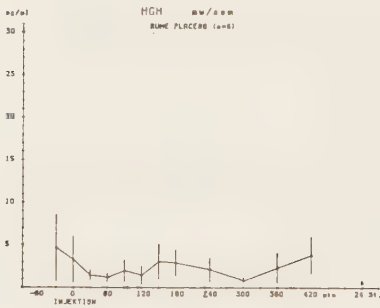
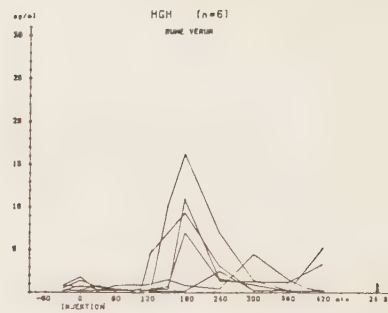
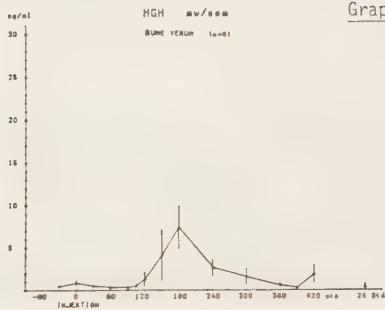
Während der Einleitung verlaufen die hGH-Werte der Propofolgruppe auf der Grundlinie (kleiner 1 ng/ml). Bei der 180. Minute steigt der Mittelwert auf 7,3 ng/ml an (signifikant $p = 0.1$) 4 der 6 Kandidaten erreichen bei diesem Zeitpunkt den höchsten hGH-Wert im Verlauf.

Nach dem 180-Gipfel fallen die Kurven und erreichen zu Versuchsende wieder die Grundlinie.

Zwei der 3 höchsten hGH-Einzelwerte ausserhalb des 180-peaks können mit vorherigem Schlaf erklärt werden (Proband 7 Schlaf 300' - 360', Wert 420' = 4,5 ng/ml. Proband 8: Schlaf 270' - 360', hGH Wert bei 420' = 5,3 ng/ml).

Bei der Placebogruppe ist das Peak-Verhalten diverser, ein gemeinsamer 180'- Gipfel findet sich nicht. Dieses unterschiedliche Sekretionsverhalten ist für die Gipfel bei -30', 150' und 420', von denen keiner

Graph 11



Signifikanzen aufweist, verantwortlich. Zwischen den 3 Gipfeln verlaufen die hGH-Mittelwerte auf der Grundlinie, zwischen 1 und 2 ng/ml

Die zwei höchsten hGH-Einzelwerte ereignen sich auch hier nach einer Schlafperiode. Proband 13 schläft von 30´ bis 150´, hGH Wert bei 150´ = 13,1 ng/ml. Proband 16 schläft von 300´ bis 360´, hGH-Wert bei 360´ = 10,7 ng/ml.

Beide 24h-Werte liegen unter den Ausgangswerten.

* Belastungsgruppen

Die beiden Ergometertests sind an den hGH-Kurven gut ablesbar, dazwischen verlaufen die Mittelwerte beider Belastungsgruppen auf der Grundlinie.

Der Ausgangswert für die Propofolgruppe ist 1,58 ng/ml, dieser ist signifikant ($p=0,05$) höher als der der Kontrollgruppe (0,65 ng/ml).

Auf die zwei Belastungszonen reagiert Propofol mit zwei signifikanten ($p=0,01$), etwa gleich hohen hGH-Anstiegen: $32,8 \pm 13,6$ ng/ml bzw. $30,3 \pm 18,7$ ng/ml, die Kontrollgruppe zeigt bei der ersten Ergometerbelastung einen ähnlichen hGH-Peak ($32,2 \pm 10,4$ ng/ml hGH, signifikant zum Vorbelastungswert $p=0,01$), bei der zweiten Stresszone allerdings nur einen Anstieg auf $4,6 \pm 2,6$ ng/ml.

Auch noch eine halbe Stunde nach Belastung finden sich bei beiden Gruppen signifikant ($p=0,1$) erhöhte hGH-Werte, die erst bei 300´ das Ausgangsniveau erreichen.

Bei allen 12 Probanden kommt es zu keiner hGH-Reaktion auf Essen.

Die 24 Stunden Werte gleichen denen des Vortages.

Ein Vergleich der Einzelverläufe zeigt bei beiden Gruppen ein einheitliches Bild. Einzige Signifikanz mit dem U-Test war die unterschiedliche Reaktion auf die zweite Ergometerzone. $p = 0,5$.

2.1.5.6 Prolaktin (Graph 12)

* Ruhegruppen

Beide Prolaktin-Kurven liegen mit ihren Mittelwerten in der Mitte des Normbereichs. (Normbereich für Männer 0,7 - 11 ng/ml, Fabrikat api-biomerieux). Die Kurven folgen über den siebenstündigen Beobachtungs-

zeitraum der circadianen Rhythmik und erreichen ihr Tagesminimum zwischen 10.00 und 12.00 Uhr. Gegen Spätnachmittag steigen die Mittelwerte leicht an.

Beide Ruhegruppen haben einen fast identischen Prolaktin-Bezugswert: $4,4 \pm 1,5$ bzw. $4,5 \pm 1,7$ ng/ml.

Die Propofolgruppe steigt 60 Minuten nach Einleitung auf $5,8 \pm 2,6$ ng/ml und bleibt für den Rest des Versuchsablaufs im 5 ng/ml Bereich, ohne signifikante Schwankungen.

Die beiden Kandidaten der Propofolgruppe mit signifikantem Anstieg während der Einleitung haben Narkosezeiten von 25 bzw. 11 Minuten.

Bei der Placebo-Ruhegruppe fällt Prolaktin insignifikant auf $3,5 \pm 1,3$ ng/ml in der 60. Minute. Bis zum Versuchsende gegen 16.00 Uhr steigt Prolaktin kontinuierlich bis auf $6,9 \pm 1,7$ ng/ml.

Die 24-Stunden-Werte liegen bei beiden Gruppen auf gleichem Niveau wie die vergleichbaren des Vortages.

Mit dem U-Test wurde eine Signifikanz ($p=0.05$) in der 60. Minute nach Einleitung festgestellt. (vergleiche Graphiken)

* Belastungsgruppen

Alle Werte der Grundlinie sind im Normbereich. Das Tagesminimum der circadianen Rhythmik ist von der ersten Belastungszone überdeckt.

Der Ausgangswert der Propofolgruppe ist mit $5,9 \pm 2$ ng/ml signifikant ($p = 0.05$) höher als der der Kontrollgruppe ($4,2 \pm 1,0$ ng/ml) oder der zwei Ruhegruppen.

Nach der Einleitung mit Propofol bzw. Kochsalz erreichen beide Prolaktinkurven ihren Tiefstpunkt: Nach Propofol fällt Prolaktin um 18% auf $4,8 \pm 1$ ng/ml, nach Kochsalz um 35% auf $2,7 \pm 0,6$ ng/ml.

Bei der ersten Ergometerzone steigen die Prolaktin-Kurven beider Gruppen insignifikant an. Propofol auf 5,53 ng/ml; Placebo auf 4,5 ng/ml, auch durch den Stimulus Essen/Eis ergeben sich keine bemerkenswerten Änderungen.

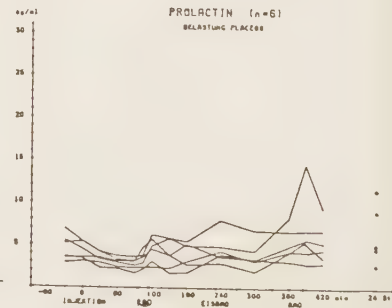
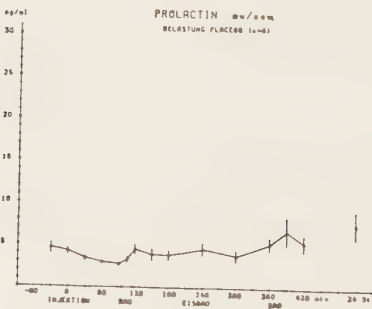
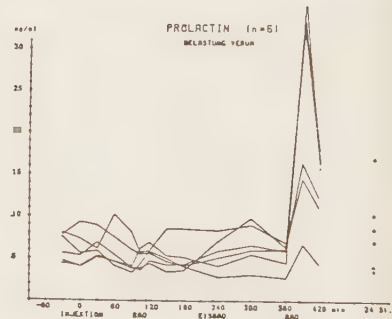
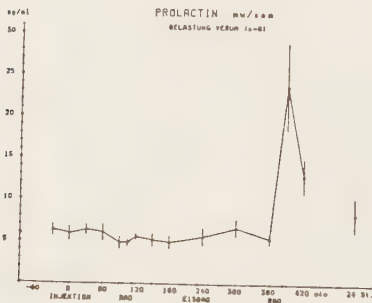
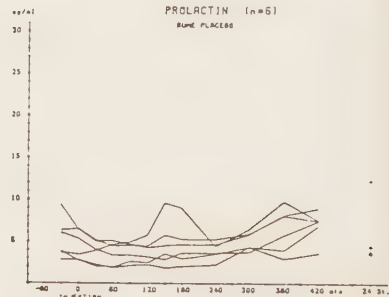
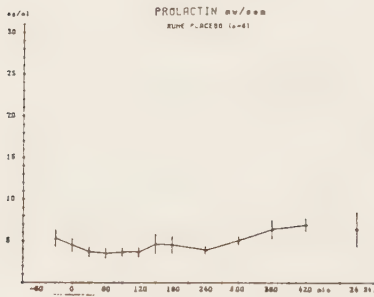
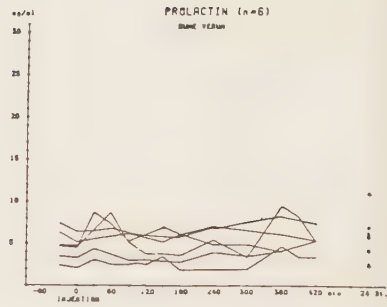
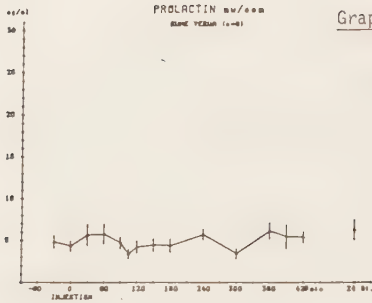
Bei der zweiten Belastungszone, bei 370^l, kommt es in der Propofolgruppe zu einem sprunghaften Prolaktin-Anstieg um Faktor 4.5 auf $23,5 \pm 12,6$ ng/ml. Dies ist signifikant höher ($p = 0.01$) als der Anstieg in der Placebo-

gruppe, bei der Prolaktin nur um Faktor 0.3 auf 6.7 ng/ml ansteigt.

Die 24-Stunden-Werte sind höher als die Vortageswerte bei beiden Gruppen, ohne Signifikanz.

Mit dem U-Test findet sich, wie bei den Ruhegruppen, ein 0.05-signifikant niedrigerer Wert der Kontrollgruppe, 60 Minuten nach Einleitung.

Graph 12



2.2 _ _ Ergebnis Studie II

2.2.1 Patienten

Demographische Daten sind aus Tabelle 2 zu entnehmen.

Die Patienten beider Gruppen waren vergleichbar bezüglich Alter (41 ± 14 Jahre bei Etomidate; 38 ± 11 Jahre bei Propofol), bezüglich Körpergrösse ($175,7 \pm 8,6$ cm bei Propofol; $173,4 \pm 8,4$ cm bei Etomidate) und auch bezüglich des Körpergewichtes ($76,6 \pm 9,6$ kg bei Propofol; $75,5 \pm 7,8$ kg bei Etomidate).

Anzahl und Art der operativen Eingriffe der beiden Gruppen waren miteinander vergleichbar. Dabei stellten kleinere Operationen ohne Eröffnung einer Körperhöhle bei beiden Gruppen die Mehrheit. 10 Eingriffe bei Etomidate und 11 bei Propofol fielen unter diese Kategorie. Im Anhang findet sich eine genaue Auflistung aller Operationen.

Handchirurgische Eingriffe stellen die 2/3 Mehrheit bei beiden Gruppen, kleinere Exzisionen/Metallentfernungen wurden 3/Gruppe durchgeführt. Bei der Propofol -Gruppe wurde 1 intraabdominelle Operation durchgeführt (Selektive partielle Vagotomie bei therapieresistentem Magenulkus eines 42 Jahre alten Patienten), bei der Etomidate-Gruppe zwei kleinere intraabdominelle Operationen (Leistenhernie, Nabelbruch).

Kein Eingriff am endokrinen System wurde vorgenommen.

Die Dauer der Eingriffe bei beiden Gruppen wurde gemittelt. Die mittlere Operationsdauer bei beiden Gruppen ist fast gleich lang, bei Propofol 57 min, bei Etomidate 56 min. Durch die SPV in der Propofolgruppe mit 181 min Dauer kommt es zu einer weiten Einzelstreuung bei Propofol (161 min). bei Etomidate dagegen liegen die Operationszeiten in einem 105 Minuten Bereich.

Tabelle 2

Studie II : Demographische Daten der Patienten
Mittelwert und Standardabweichung

	<u>Propofol (n=12)</u>	<u>Etomidate (n=12)</u>
Alter (Jahre)	38,2 $\pm$ 11,1	41,1 $\pm$ 14,8
K.Grösse (cm)	175,7 $\pm$ 8,6	173,4 $\pm$ 8,4
K.Gewicht(kg)	76,6 $\pm$ 9,6	75,5 $\pm$ 7,8
OP-Dauer(min)	57,6 $\pm$ 47,0	56,6 $\pm$ 24,0

Tabelle 3

Studie II : Kriterien des Bewusstseinsverlustes
Mittelwert und Standardabweichung, Sek. nach Injektion

	<u>Propofol (n=12)</u>	<u>Etomidate (n=12)</u>
Verlust des Bewusstseins	56,4 $\pm$ 9,4	56,2 $\pm$ 16,2
Verlust des Lidreflexes	81,2 $\pm$ 15,5	92,0 $\pm$ 14,6
Toleration der Gesichtsmaske	89,6 $\pm$ 16,0	95,1 $\pm$ 17,0

2.2.2 Klinischer Verlauf

2.2.2.1 Einleitung

2.2.2.1.1 Kriterien

Aus Tabelle 3 sind die Einleitungskriterien und deren Mittelwerte zu ersehen.

* Bewusstseinsverlust

Als Zeitpunkt für den Bewusstseinsverlust war der Zählstop oder die Nichtbeantwortung von Fragen definiert.

Bei beiden Gruppen kam es ca. 4 Sekunden vor Beendigung der 60 Sekunden-Injektion zum Bewusstseinsverlust. (Propofol $56,4 \pm 9,4$ sec, Etomidate $56,2 \pm 16,2$ sec).

* Erlöschen des Lidreflexes

Der Anästhesist prüfte in Abständen den Lidreflex.

Bei Propofol war dieser im Mittel 11 Sekunden früher erloschen als bei Etomidate. 81,2 sec versus 92 sec.

* Tolerierung der Beatmungsmaske

Patienten, die mit Propofol eingeleitet wurden, tolerierten die Sauerstoffmaske etwas eher als die Patienten nach Etomidateeinleitung.

$89,6 \pm 16$ sec bei Propofol, $95,1 \pm 17,0$ bei Etomidate.

* Qualität der Maskenbeatmung

Der Anästhesist wurde nach Qualität der Maskenbeatmung befragt, vom Zeitpunkt des Aufsetzens bis zur Intubation in der 6. Minute. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Bei der Mehrzahl der Propofol-Einleitungen (11 von 12) wurde eine leichte und gute Beatmung angegeben, wohingegen bei der Etomidate-Gruppe neben 5 leichten auch 5 qualitativ schlechte Maskenbeatmungen bemerkt wurden. Im Folgenden wird aus den Nebenwirkungen während der Einleitungen dies klarer werden. Im χ^2 - Test finden sich signifikant mehr gute Beatmungen bei Propofol ($p = 0.01$)

Tabelle 4

Studie II : Qualitäten der Einleitung, Beatmung und Fortführung
der Anästhesie (Beurteilung durch den Anästhesisten)

	<u>Propofol (n=12)</u>	<u>Etomidate (n=12)</u>	<u>Signifikanz</u>
Qualität der Einleitung			
gut	10	2	**
mittel	1	0	
schlecht	1	10	**
Qualität der Beatmung			
gut	11	5	*
mittel	0	2	
schlecht	1	5	
Qualität der Fortführung			
gut	11	10	
mittel	1	2	
schlecht	0	0	
* p 0.01 Signifikanz im χ^2 - Vierfeldertest ** p 0.001 Signifikanz im χ^2 - Vierfeldertest			

2.2.2.1.2 Nebenwirkungen während der Einleitung

Alle Nebenwirkungen sind in Tabelle 5 zu ersehen.

* Apnoe

Definition: Aussetzen der Spontanatmung für mehr als 30 Sekunden.

Apnoe wurde in fast allen (11 aus 12) Einleitungen nach Propofol bemerkt, Patienten mit Etomidate dagegen weisen in nur knapp der Hälfte eine Apnoe auf. Der Unterschied war signifikant auf Niveau $p = 0.01$.

* Injektionsschmerz

Alle Braunülen für die Injektion der Prüfsubstanz wurden in eine Vena cubitalis gelegt. Infiltration oder Rötung vor Injektion wurde nicht bemerkt. Insgesamt verspürten sieben Patienten der Propofolgruppe Schmerzen in unterschiedlichen Graden (s. Tabelle 5).

Bei der Etomidate-Gruppe gaben zwei Patienten ein mäßiges Schmerzgefühl bei Injektion an. Der Unterschied war signifikant mit dem χ^2 -Test ($p = 0.05$).

* Myoklonus

Definition: Leichter Myoklonus war lokalisiert auf eine Extremität, schwerer war generalisiert auf 2 oder 4 Extremitäten.

Leichte Myokloni waren in beiden Testgruppen ausschließlich auf einen Arm lokalisiert, eine untere Extremität war nie beteiligt.

Bei Etomidate wurden insgesamt 6 leichte Myokloni und eine schwere während der Einleitung registriert. Bei Propofol traten nur 2 Fälle von Myokloni auf (1 leicht, 1 schwer). Für die Gesamtzahl der Myokloni wurde zwischen den beiden Gruppen eine Signifikanz von $p = 0.05$ festgestellt.

* Erythem

Bei einem Patienten der Propofolgruppe entwickelte sich unmittelbar nach der Injektion ein großfleckiges Erythem an Rumpf und rumpfnahen Extremitäten, das nach 3 Minuten verblasste.

* Spontane Abwehrreaktion bei Intubation

Während der Intubation reagierten etwa gleichviel Patienten jeder Gruppe mit gerichteten Abwehrversuchen, bei Propofol 10, bei Etomidate 7.

Keine Signifikanz.

Tabelle 5

Studie II : Nebenwirkungen während der Einleitung

	<u>Propofol (n=12)</u>	<u>Etomidate (n=12)</u>	<u>Signifikanz</u>
Injektionsschmerz	7	2	*
leicht	2	0	
mittel	3	2	
schwer	2	0	
Apnoe	11	5	**
Flush	1	0	
spontane Abwehrbewe- gung bei Intubation	10	7	
mild	9	6	
schwer	1	1	
Myoklonie	2	7	*
mild	1	6	*
schwer	1	1	
Rhythmusstörungen	0	0	
Husten	0	0	
* p 0.05 Signifikanz im χ^2 - Vierfeldertest ** p 0.01 Signifikanz im χ^2 - Vierfeldertest			

Herzrhythmusstörungen, Gähnen, Husten oder andere Nebenwirkungen wurden während der Einleitung nicht bemerkt.

2.2.2.1.3 Hämodynamik während der Einleitung

Blutdruckdaten und Herzfrequenzdaten hatten einen missing data-Anteil von ca. 4 %. Ähnlich wie bei Studie I wurden auch hier die Rohdaten zu Meßzeitblöcken zusammengefaßt. Die Meßblöcke, deren Mittelwerte, sowie die Aufteilung der Meßzeitblöcke sind im Anhang gelistet. Graph 13 zeigt Blutdruck und Herzfrequenz während der Einleitung, Graph 14 zeigt diese Daten in Bezug auf 0'. In Graph 15 sind die Einzelverläufe zusammengeplotet.

Die Ausgangswerte für Blutdruck und Herzfrequenz sind bei beiden Gruppen ähnlich und im normotonen bzw. normofrequenten Bereich (Säule A).

Nach der Gabe von 0.5 mg Atropin i.v. (15 Minuten vor Injektion der Prüfsubstanz) kam es bei beiden Gruppen zu einem ähnlichen Anstieg der Herzfrequenz um ca. 10/min. Dieser Anstieg kann in Graph 14 nachverfolgt werden (Punkt A = Atropin). In Graph 13 ist dieser Anstieg nicht zu erkennen, da die Werte -30', -15' und -1' zusammengefaßt sind.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Meßzeitblöcke (Graph 13) beschrieben. Graph 14 dient der Orientierung.

Nach Injektion der Prüfsubstanz entwickelten sich signifikant unterschiedliche Verläufe:

In den ersten sechs Minuten nach Injektion fiel bei Propofol der systolische Blutdruck um ca. 11 mmHg (signifikant $p = 0.05$), während es bei der Etomidate-Gruppe zu einem signifikanten ($p = 0.05$) Anstieg des systolischen Blutdrucks kam (ca. 10 mmHg). Vergleiche hierzu Graph 13, Säule A und C und Graph 14. Mit dem U-Test ergibt sich eine 0.001 - Signifikanz zwischen den systolischen Blutdruckwerten nach Propofol bzw. Etomidate in den Säulen B und C.

Der diastolische Wert verhielt sich entsprechend dem systolischen, mit einem konsequenten Abfall bzw. Anstieg in den ersten sechs Minuten der Einleitung. Bei Propofol fiel der diastolische Druck um ca. 10 mmHg, bei

Etomidate stieg er um ca. 15 mm Hg. Signifikanz zwischen den Gruppen: $p = 0.05$ für Säule B und C, keine Signifikanzen innerhalb der Verläufe. Das Blutdruckverhalten nach Propofol in dieser Studie gleicht somit dem der Studie I, vergleiche Punkt 2.1.4.

Bemerkenswert ist der ungebrochene Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach Etomidate, obwohl in der 4. Minute nach Einleitung Halothan gegeben wurde. Vergleiche Säule B (vor Halothan) und C (nach Halothan).

Die Herzfrequenz blieb nach Propofol stabil über die ersten 6 Minuten, nach Etomidate stieg sie graduell um 10 Punkte. Keine Signifikanzen.

Intubation erfolgte nach der 6. Minute und die ersten 3 Kreislaufwerte (7., 8., 9. Minute) nach Intubation sind in Säule D gemittelt.

Patienten der Etomidate-Gruppe reagierten mit einem rapiden Anstieg der Herzfrequenz (88/min auf 106/min, 0.05 Signifikanz zum Vorintubationswert) und einem mässigen Anstieg des Blutdrucks (systolisch: 144 mm Hg auf 148 mm Hg; diastolisch: 92 mm Hg auf 102 mm Hg, beide 0.05-signifikant zum Ausgangswert Säule A).

Auch die Patienten nach Propofol reagierten mit Anstieg der Herzfrequenz (von 79/min auf 92/min, signifikant mit $p = 0.05$ zum Ausgangswert) und des Blutdrucks (systolisch: 109 mmHg auf 125 mmHg; diastolisch von 70 mmHg auf 86 mmHg, keine Signifikanzen). Auffallend ist dabei bei den Blutdruckwerten, dass diese kaum die Ausgangswerte (Säule A) übersteigen. Vergleiche auch Graph 14.

Untersucht man die Einzelverläufe der Propofol Patienten (siehe Graph 15), so lässt sich ein ziemlich geschlossenes Verhalten dieser Gruppe auf Narkotikum und Intubationsreiz ablesen. Höchster systolischer Blutdruck in Einzelverlauf 148 mmHg, höchste Herzfrequenz 116/min.

Die Einzelverläufe nach Etomidate zeigen dagegen eine weitere Reaktionsbreite und maximalen systolischen Blutdruckwerten von 195 mmHg in 2 Fällen. Maximale Herzfrequenz: 150/min.

2.2.2.1.4 Qualität der Einleitung

Vergleiche Tabelle 4.

Nach der Einleitung beurteilte der Anästhesist den Gesamtverlauf der Einleitung. Propofol wurde mit 10 guten Qualitäten signifikant besser bewertet als Etomidate (10 schlechte).

Operationsbeginn nach Einleitung

Bei Propofol Patienten wurde im Mittel 37 Minuten nach Einleitung mit der Operation begonnen, bei den Etomidate Patienten durchschnittlich 33 Minuten später. Der Minimum-Maximumbereich war 20 - 50 Minuten für Propofol, 20 - 40 Minuten für Etomidate.

2.2.2.2 Intraoperativer Verlauf

In 5-Minuten wurden intraoperativ die Kreislaufparameter kontrolliert. Bei allen 24 Patienten wurden keine wesentlichen Blutdruck-/Herzfrequenzänderungen, die nicht auf den interindividuellen OP-Verlauf zurückzuführen wären, bemerkt.

Die Narkosetiefe wurde intraoperativ mit 0.8 - 1% Halothan gesteuert, kritische Zonen individuell gefahren (nicht über 2 Volumen%).

Die Ventilationsparameter wurden nach OP-Beginn und im Verlauf gemessen. Alle gemessenen intraoperativen CO_2 -Partialdrücke lagen dabei zwischen 35 und 45 , die Atemminutenvolumen zwischen 6,0 und 7,8 Litern. Die Atemfrequenz wurde um die 10/min gehalten.

Es kam zu keinen grösseren intraoperativen Komplikationen.

2.2.2.3 Aufwachphase

Alle Patienten konnten kurz nach Operationsende komplikationslos extubiert und in stabilem Zustand auf die chirurgische Wachstation verlegt werden.

Ein Patient der Propofolgruppe, der gleiche mit dem Erythem nach Einleitung, erbrach kurz nach Extubation.

Der Anästhesist beurteilte die Aufrechterhaltung der Narkose bei beiden Gruppen gleich gut. Siehe Tabelle 4.

2.2.2.4 Postoperativer Verlauf

Halbstündlich wurden die Patienten bis zur sechsten Stunde nach Einleitung zur Blutabnahme und Kreislaufkontrolle aufgesucht.

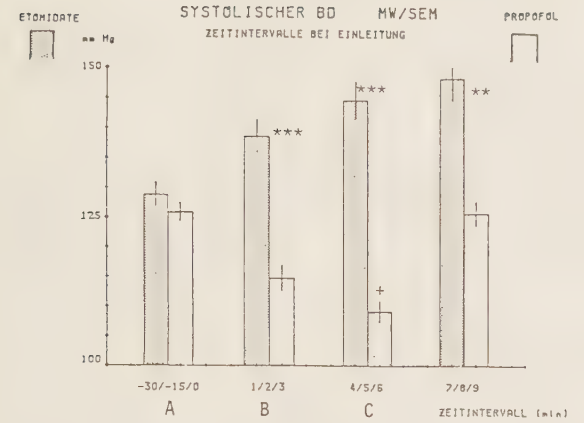
Postoperative Vitalfunktionen zeigten keine signifikanten Veränderungen.

6 Patienten jeder Gruppe bekamen auf Wunsch Analgetika innerhalb der Überwachungsperiode. Dies ist besonders für die Ergebnisse und Diskussion der Hormonverläufe von Bedeutung. Siehe dort.

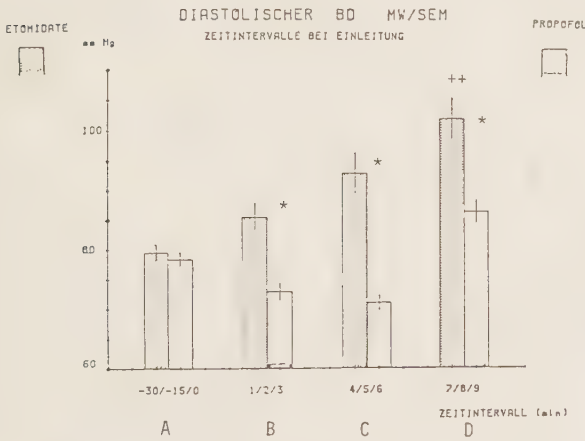
Die Qualität und Intensität des Schmerzes wurde nicht gemessen.

Der postoperative Verlauf war insgesamt ohne Komplikationen, die Patienten waren mit der Narkose zufrieden und würden die gleiche Narkose wieder wählen. Kein Patient klagte über Kopfschmerzen; Ruhelosigkeit oder Verwirrung wurden nicht bemerkt. Nach der letzten Blutabnahme klagte kein Patient über Venenschmerzen oder -brennen. Keine Infiltration, Rötung, Schwellung oder Thrombophlebitis wurden gefunden.

Graph 13

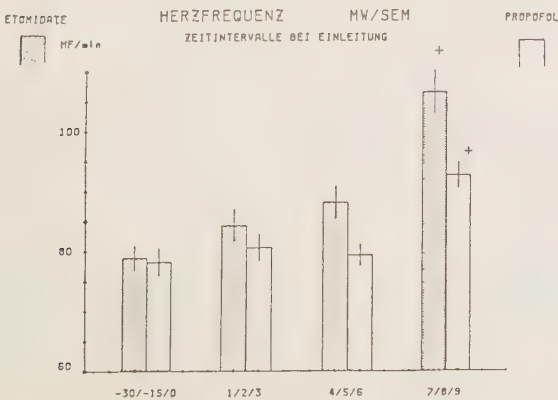


+ p=0.05
++ p=0.01

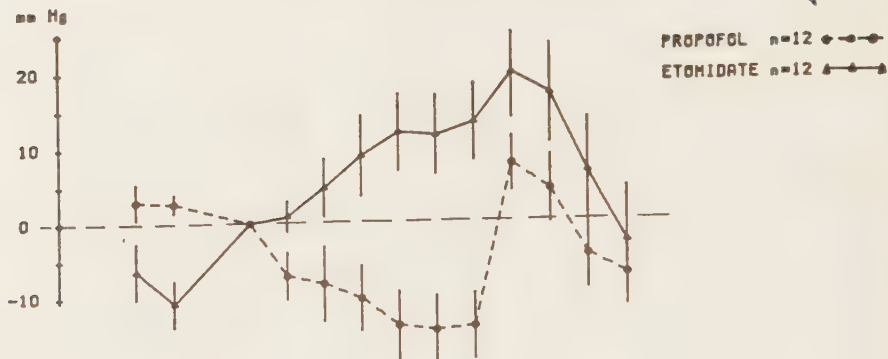


Wilcoxon-Wilcoxon Test:

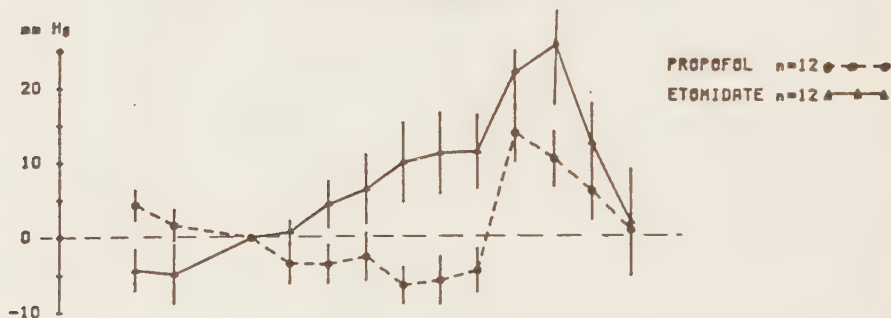
U-Test: * p=0.05
** p=0.01
*** p=0.001



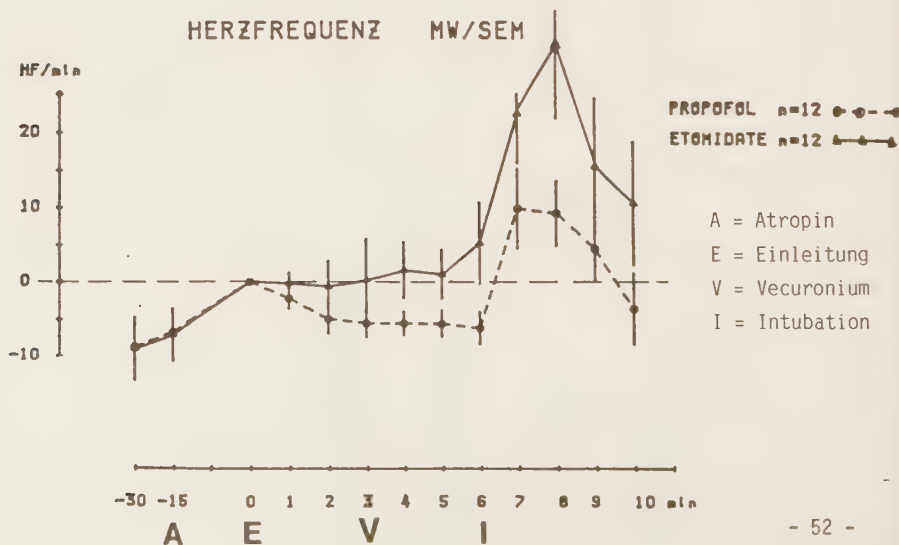
SYSTOLISCHER BLUTDRUCK MW/SEM



DIASTOLISCHER BLUTDRUCK MW/SEM

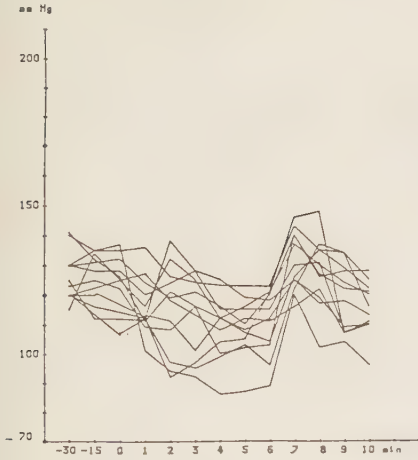


HERZFREQUENZ MW/SEM

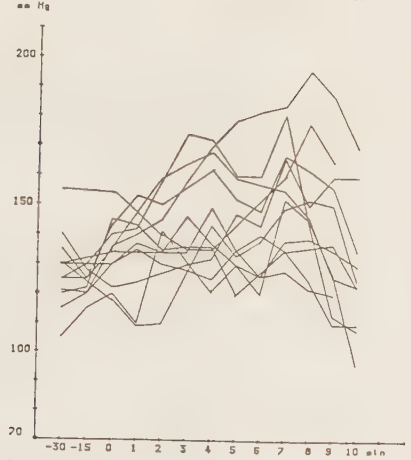


Graph 15

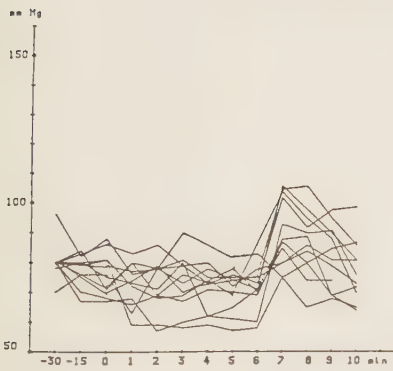
SYSTOL BD PROPOFOL (n=12)



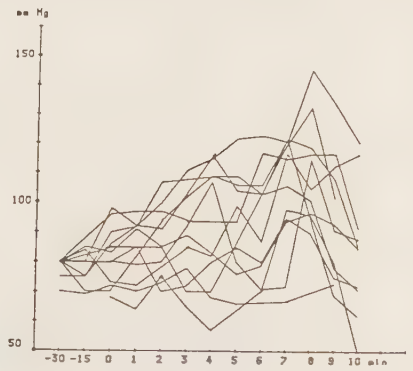
SYSTOL BD ETOMIDATE (n=12)



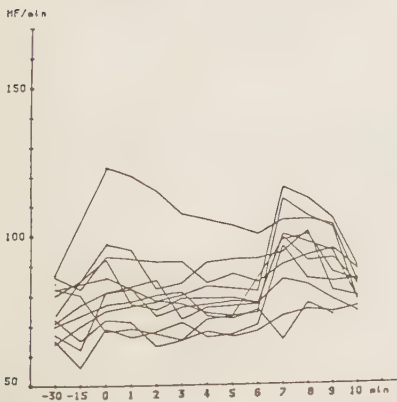
DIASTOL BD PROPOFOL (n=12)



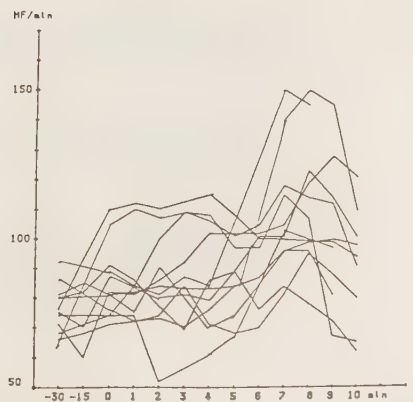
DIASTOL BD ETOMIDATE (n=12)



HERZFREQUENZ PROPOFOL (n=12)



HERZFREQUENZ ETOMIDATE (n=12)



2.2.3 Hormone

2.2.2.3.1 Einleitung

Bis zur 90. Minute wurden keine Analgetika gegeben. Die Messwerte aller Patienten einer Prüfgruppe wurden daher zusammengefasst und sind in Graph 16 (n=12) zu sehen.

Der Wert 60' ist für alle 24 Patienten die erste intraoperative Messung, da die Operation nach Propofol durchschnittlich 37 Minuten nach der Einleitung, die nach Etomidate ca. 33 Minuten danach begann und die Streuung maximal 50 Minuten betrug.

Beim Zeitpunkt 90' wurden noch 5 Etomidate Patienten und 4 Propofol Patienten operiert. Somit überschneiden sich im Messwert 90' intra- und postoperative Werte.

Beide Versuchsgruppen zeigen 30 Minuten vor der Einleitung einen erhöhten Cortisolwert an, der bei der Propofolgruppe bis zur Einleitung unter 20 µg/dl fällt, bei der Etomidategruppe dagegen leicht erhöht auf 21,5 µg/dl bleibt.

Die ACTH Werte vor der Einleitung liegen bei beiden Gruppen im Normalbereich und bleiben stabil bei 45 - 60 pg/ml über die Einleitung hinaus.

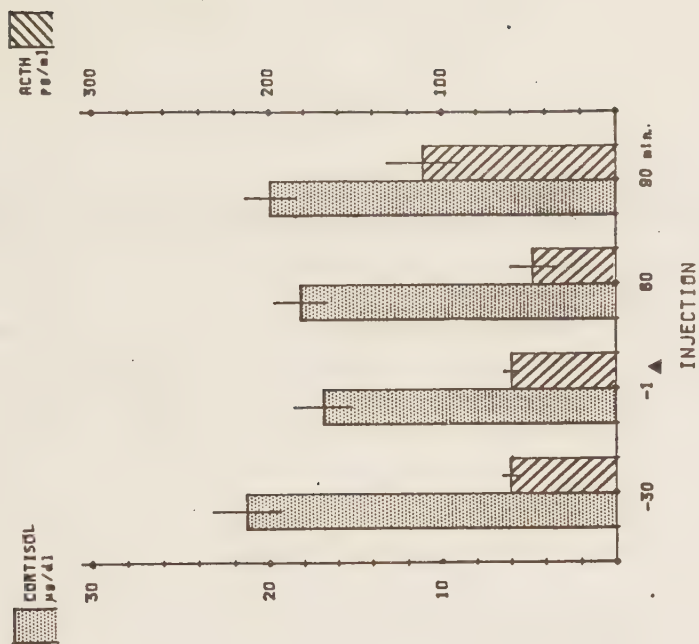
Nach -1' wurde nun die Prüfsubstanz gespritzt und bis zur 60. Minute mit der Operation begonnen.

Nach Etomidate ist bei 60', trotz OP-Beginn, ein allerdings insignifikanter Abfall des Cortisolspiegels auf 17,6 µg/dl zu beobachten, wohingegen die Cortisolwerte nach Propofol zur gleichen Zeit reagieren und leicht ansteigen (18,6 µg/dl).

Bei 90' sind die Patienten entweder noch Operationsstress oder aber postoperativen Schmerzreizen ausgesetzt. Dies führt bei beiden Gruppen zu signifikanten (Wilcoxon-Wilcox Test $p = 0.01$) ACTH-Anstiegen. In der Etomidategruppe um Faktor 4 auf 190 pg/ml, in der Propofolgruppe um Faktor 2 auf 110 pg/ml.

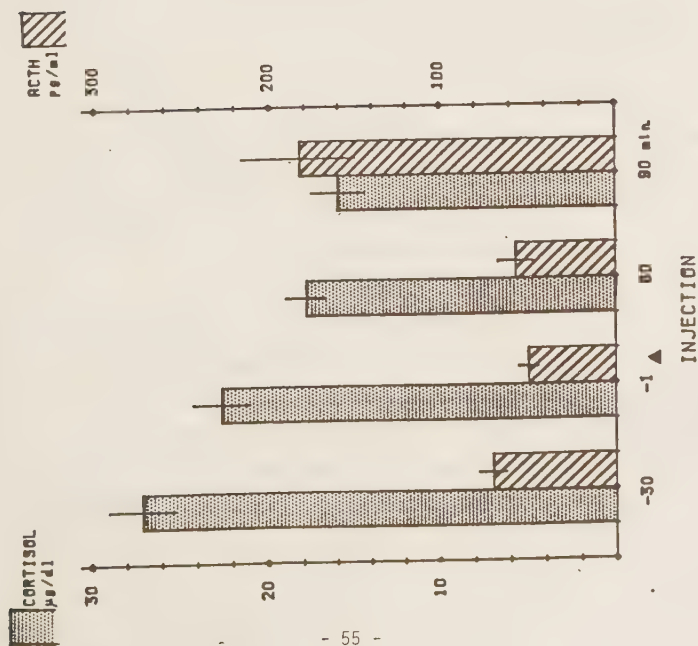
Die Cortisolkurven verlaufen unbeeinflusst weiter: nach Etomidate kontinuierlicher Abfall auf 16 µg/dl, bei Propofol, trotz niedrigerem

CORTISOL and ACTH after PROPOFOL (n=12)



Graph 16

CORTISOL and ACTH after ETOMIDATE (n=12)



ACTH-Gipfel, weiterer Anstieg auf 20 µg/dl.

Bei 6 Patienten jeder Versuchsgruppe (n=12) wurden postoperativ auf Wunsch des Patienten Schmerzmittel verabreicht. Im ursprünglichen Design der Studie war dies nicht vorgesehen; Schmerzquantität und -qualität daher nicht gemessen.

Propofol- und Etomidategruppe wurden nun, je nach Schmerzmittelbedarf, unterteilt in "ohne Analgetika postoperativ" und "mit Analgetika postoperativ". Die Gruppenstärke dieser vier Gruppen beträgt zufällig n=6. Die statistische Analyse mit U-Test und Wilcoxon-Wilcoxonstest wurde angewandt.

2.2.3.2 "Ohne Analgetika postoperativ"

Die Rohdaten für Cortisol und ACTH sind im Anhang mit Mittelwert und Standardabweichung gelistet, Graphen 17 und 18 zeigen die entsprechenden Verläufe.

Wie bereits in 2.2.3.1 erwähnt sind die Cortisol-Bezugswerte erhöht: bei Propofol $20,4 \pm 10,9$ µg/dl, bei Etomidate $23,9 \pm 14,7$ µg/dl. (vergleiche Graph 17). ACTH-Werte beider Gruppen sind vor Einleitung im Normbereich und vergleichbar.

Während der Einleitung kommt es bei der Propofolgruppe zu keinen bemerkenswerten Schwankungen der Cortisol- und ACTH Kurven, nur bei 90' - zur Zeit der Extubation - steigt ACTH leicht an (45 pg/ml), Cortisol folgt ihm 30 Minuten später und steigt bei 120' von 16 µg/dl auf $22,0 \pm 12,3$ µg/dl. Bis Versuchsende fällt Cortisol, nach ruhigem Verlauf wieder knapp unter die 20 µg/dl Marke.

Bei der Etomidategruppe fällt Cortisol rapide von $23,8 \pm 14,7$ µg/dl unmittelbar vor der Einleitung mit Etomidate, bis auf $7,4 \pm 2,1$ µg/dl in der 180. Minute. Der Fall ist kontinuierlich, unbeeinflusst von Operationsstress, bzw. Extubation und postoperativen Schmerzen (nach 90'). Bis zur vierten Stunde nach Einleitung (240') erholt sich Cortisol wieder auf $16 \pm 4,2$ µg/dl und bleibt bis zur letzten Blutabnahme im Normalbereich.

Graph 17

CORTISOL WITHOUT ANALGESICS (n=6)

PROPOFOL ○—○—○

* p = 0.001 mit U-Test

ETOMIDATE ▲—▲—▲

CORTISOL

μg/dl

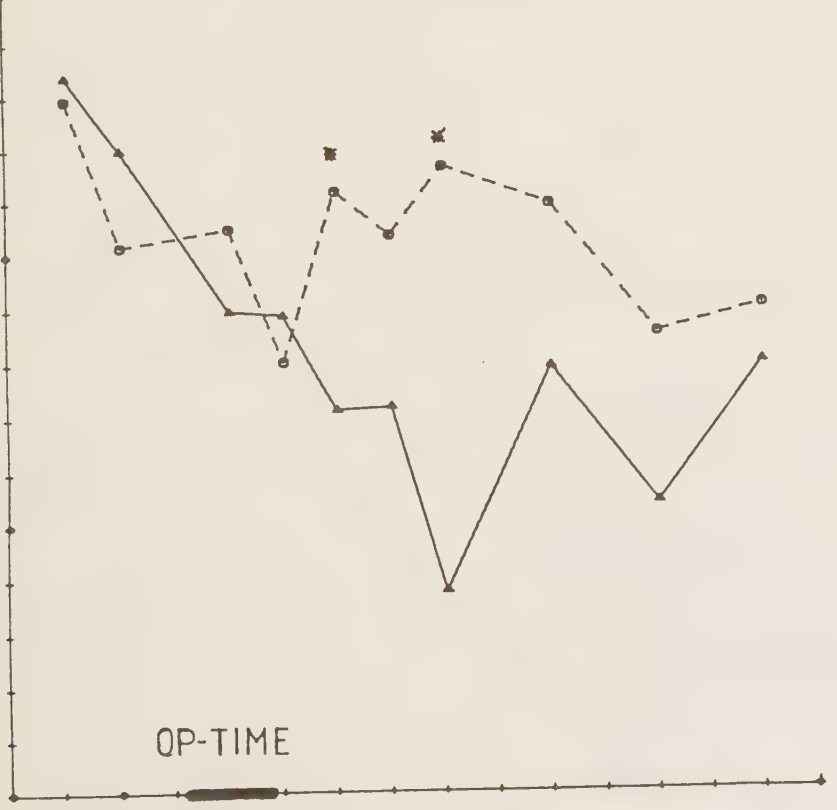
50

20

10

OP-TIME

-30 0 60 -120 180 240 300 360 min



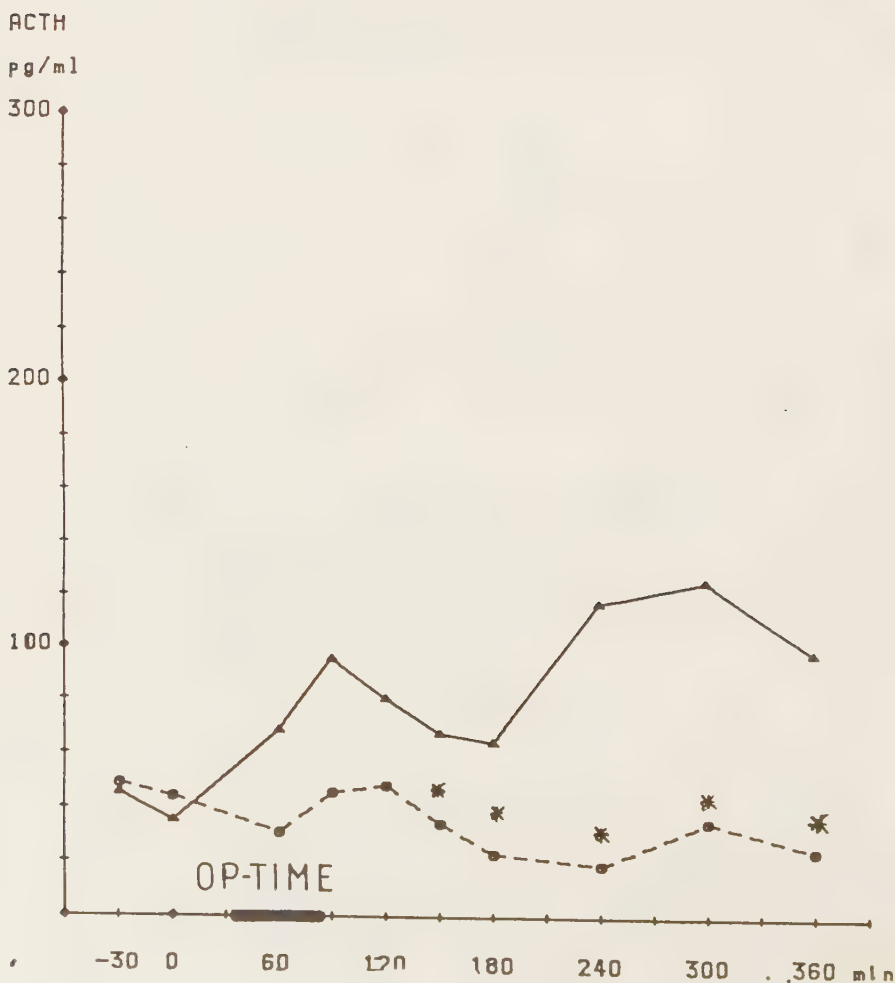
Graph 18

ACTH WITHOUT ANALGESICS (n=6)

PROPOFOL -○-○-○

* p = 0.001 mit U-Test

ETOMIDATE ▲-▲-▲



Die ACTH-Spiegel dieser Gruppe spiegeln den intraoperativen Stress und die Extubation wieder. Nach Operationsbeginn steigt ACTH von $35 \pm 16,2$ pg/ml auf bis 97 pg/ml in der 90. Minute und steigt, eine Stunde nach dem tiefsten Cortisolwert, auf den höchsten Stand im Verlauf 125 ± 46 pg/ml.

Cortisol- sowie ACTH- Kurven der beiden Versuchsgruppen zeigen hochsignifikant unterschiedliche Verläufe ($p=0.0001$), siehe Graphen 17 und 18. Der stete Cortisol-Abfall der Etomidatgruppe ab der 120. Minute ist dabei signifikant niedriger, die ACTH Gegenregulation, die darauf folgt, signifikant höher als vergleichbare Werte der "flacheren" Propofolgruppe.

2.2.3.3 "Mit Analgetika postoperativ"

Rohdaten im Anhang , Cortisol und ACTH Verläufe graphisch auf Seite 61 und 62.

Bezugswerte: Etomidate Cortisolwert: $21,6 \pm 7$ µg/dl; ACTH 61 ± 45 pg/ml
Propofol Cortisolwert: $13,9 \pm 11$ µg/dl; ACTH 65 ± 23 pg/ml.

Ähnlich der Verläufe in der Analgetika-freien Gruppe, zeigt Cortisol nach Propofol keine signifikanten Veränderungen, zum Zeitpunkt der Extubation steigt es allerdings beträchtlich auf $22,9 \pm 10,7$ µg/dl. Zu dieser Zeit erreichte Cortisol in der analgetikafreien Gruppe sein Tagestief. Parallel steigt auch ACTH sprunghaft bei 90' von 60 pg/ml auf 164 pg/ml (entspricht ca. 270 % Steigerung).

Nach der 90. Minute wurden, gleich nach der Extubation, die ersten Schmerzmittel verabreicht. Während Cortisol der Propofolgruppe bis zum Versuchsende im normalen Bereich ohne Spitzen oder Tiefs ausläuft, findet sich bei ACTH nochmals eine Spitze bei 300' ($76,2 \pm 104$ pg/ml).

Diese Mittelwert-Ergebnisse können nun nicht mehr ausdifferenziert werden, da verschiedene Analgetika zu verschiedenen Zeitpunkten gegeben wurden, der Verlauf ab 90' ist nicht mehr protokollarisch, sondern individualisiert sich. Zudem wurde Schmerzquantität und -qualität nicht gemessen und ein Bezug zu Cortisol- und ACTH-Daten nicht hergestellt werden.

An diesem Punkt wird auf die Einzelverläufe der Patienten mit postoperativer Analgetikagabe zurückgegriffen. siehe Graphen 21 mit 24. Die Auswirkungen der Analgetika auf die Hormonspiegel lassen sich gut erkennen. Eine weitere statistische Analyse war durch die geringe Gruppenstärke und durch die Verwendung verschiedener Analgetika nicht anwendbar.

Nach der Einleitung mit Etomidate fällt Cortisol in der Schmerzmittelgruppe nur bis zur 120. Minute ($12,6 \pm 7,4 \mu\text{g/dl}$), erreicht aber nie pathologische Bereiche unter $10 \mu\text{g/dl}$, die signifikant zur Propofolgruppe wären.

Allerdings erreicht hier ACTH, wie in der Propofolgruppe; auch in der 120. Minute die höchsten Tageswerte (bedingt durch Extubation und Schmerz). Diese Steigerung um Faktor 10, von $46,7 \text{ pg/ml}$ auf 430 pg/ml , steuert rechtzeitig dem Cortisolstief entgegen. Anstieg/Abfall des ACTH ist signifikant ($p=0.01$).

Ähnlich wie bei den Belastungsgruppen der Studie I bleibt ACTH in der Schmerzmittelgruppe erheblich über dem Normbereich, diesmal durch Schmerzstress.

Für die Etomidate Gruppe zählt für die Interpretation der Kurve jenseits von 90' das gleiche wie für die Propofolgruppe, die Einzelverläufe sind in Graph gelistet.

Zum Schluss soll hier nochmals betont werden, dass die Einleitung bis zum Wert 60' am "ehrlichsten" aus Graph 16 mit $n=12$ abgelesen wird, diese gibt am besten den unmittelbaren Einfluss der Prüfsubstanz wieder, für die spätere Interpretation dient am besten die Aufteilung in mit/ohne Schmerzmittel.

Graph 19

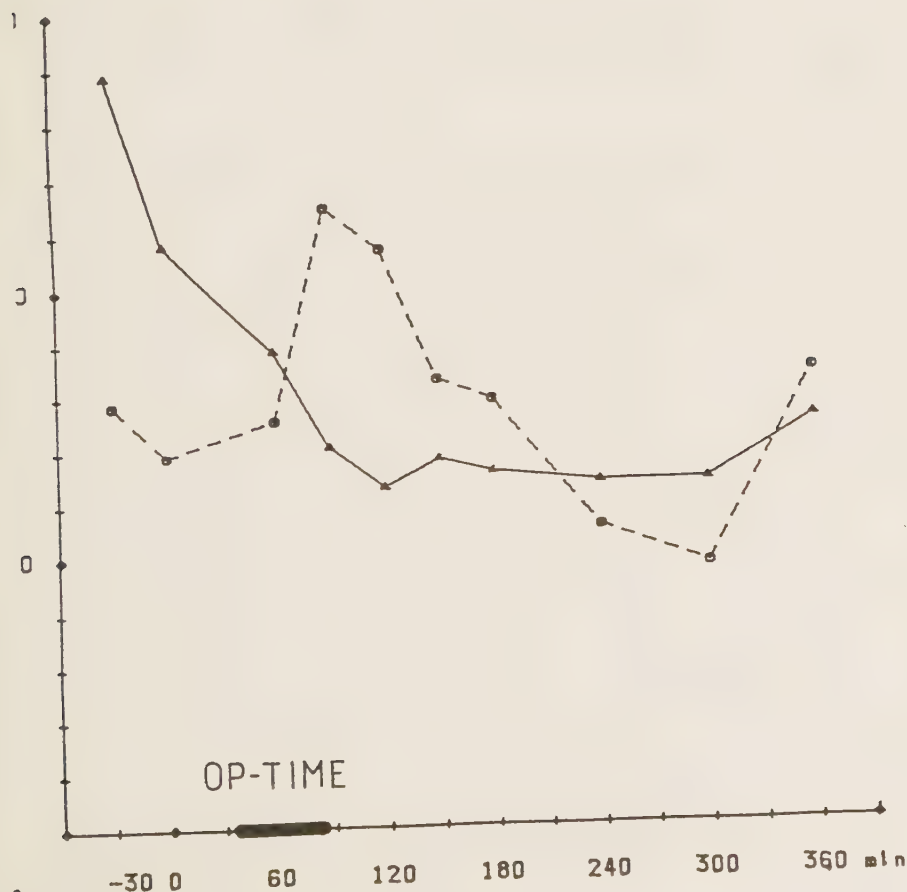
CORTISOL WITH ANALGESICS (n=6)

PROPOFOL —○—○—○

ETOMIDATE —▲—▲—▲

CORTISOL

μg/dl



Graph 20

ACTH WITH ANALGESICS (n=6)

ACTH
pg/ml

PROPOFOL 0-0-0-0-0

ETOMIDATE ▲-▲-▲-▲-



3 DISKUSSION

3.1 Diskussion Studie I

3.1.1 Dosierung

Alle Patienten der Propofol-Gruppe wurden mit 2.5 mg/kg KG erfolgreich narkotisiert. Diese Dosierung erwies sich dabei einmal mehr als ausreichend, was schon zuvor durch viele Dosisfindungsstudien belegt wurde (Briggs et al. 1985, Cummings et al. 1984, Dundee et al. 1986, Fahmy et al. 1986, Grounds et al. 1985a, Major et al. 1984, O'Callaghan et al. 1982, Sung et al. 1986, McCollum et al. 1985).

Die Zeit bis zum Bewußtseinsverlust war in Studie I 54 ± 4.8 Sekunden, in Studie II 56 ± 9.4 Sekunden. Ähnliche Einleitungszeiten wurden bei gleicher Dosierung und gleicher Injektionsdauer (60 Sekunden) von Hunter et al. 1985 (50.5 Sekunden) und von O'Callaghan et al. 1982 (47 Sekunden) gemessen.

Vergleicht man nun diese Ergebnisse mit Einleitungszeiten, die mit einer kürzeren Injektionszeit (MacKenzie et al. 1985b mit 20 Sekunden, Major et al. 1981 mit 30 Sekunden, Verde et al. 1986 mit 20 Sekunden Injektionszeit) erzielt wurden, so zeichnet sich eine Beziehung zwischen Injektionszeit und Eintritt des Bewußtseinsverlustes ab: je kürzer die Injektionszeit, desto eher tritt der Bewußtseinsverlust ein. "Injection time had a significant influence on induction time" (Fragen 1984, Rolly et al. 1985b).

Auch die Narkosedauer der Propofol-Narkosen in Studie I (im Durchschnitt 720 Sekunden) ist mit bisherigen Ergebnissen vergleichbar: Briggs et al. 1981b fand bei gleicher Dosierung eine durchschnittliche Narkosedauer von 510 Sekunden, Kay 1984 mit 2.0 mg/kg KG 560 Sekunden, Rutter et al. 1980 bei 2.0 mg/kg KG 750 Sekunden. (Weitere Literatur: Aun 1984b, Jones 1982, Major et al. 1981).

3.1.2 Klinische Diskussion

3.1.2.1 Nebenwirkungen

* Schmerzen an der Injektionsstelle

Schmerzempfindungen an der Injektionsstelle gelten als eine der signifikanten Nebenwirkungen bei Propofol-Narkosen (Kay et al. 1980, Kay et al. 1981, O'Callaghan et al. 1982).

Auch alle Versuche, durch Prämedikation den Injektionsschmerz zu eliminieren, schlugen bisher fehl (Briggs et al. 1982b, Briggs et al. 1985, Daniel et al. 1986, Melloni et al. 1986, Rolly 1984a).

In vorliegender Studie verspürten insgesamt 50% der Probanden eine Empfindung bei Injektion von Propofol. Dieses Ergebnis ist signifikant zur Kontrollgruppe.

Beim Vergleich mit anderen Studien, bei denen eine vena cubitalis als Injektionsstelle gewählt wurde (Aun 1984c, Daniel et al. 1986, Grounds et al. 1986, Jones 1982, Melloni et al. 1986, Morgan 1984), fällt dieser Prozentsatz hoch aus.

Dies ist auf die lange Injektionsdauer von 60 Sekunden zurückzuführen. Oben erwähnte Autoren wählten eine Injektionszeit von 20 bis 30 Sekunden. Wie Briggs et al. 1981b berichtet, tritt der Schmerz an der Injektionsstelle erst nach ca. 20 Sekunden auf. Daher findet sich bei Bolusinjektionen seltener ein Schmerzgefühl als bei langsameren Injektionen mit verzögertem Bewußtseinsverlust (vergleiche 3.1.1 Dosierung). Keine andere Gruppe mit einem Prozentsatz von 20 bis 30% Schmerzsensationen wählte eine Injektionsdauer von 60 Sekunden.

Klinisch relevant ist dieser Injektionsschmerz nach Propofol kaum. Weder nach Erwachen aus der Narkose, noch am Ende des Versuchstages oder 24 Stunden nach Injektion beklagte sich ein Proband über Schmerz oder Brennen an der Punktionsstelle. Alle Probanden, und in Studie II alle Patienten, maßen dem Schmerz bei Einleitung nur geringe Bedeutung zu und würden die gleiche Narkoseart wieder wählen.

Wenn auch in der Literatur Einzelfälle einer Thrombophlebitis oder Thrombose nach Propofol-Injektion beschrieben sind (Hunter et al. 1985, Kay et al. 1980, Mattila et al. 1985), so liegen diese nicht signifikant über der "akzeptierten" Komplikationsrate vergleichbarer Injektionshypnotika.

* Flush

Seit Propofol in der neuen Emulsion vorliegt, ist die Zahl anaphylaktoider Komplikationen zurückgegangen.

Bei unserer Studie wurden drei lokale Erytheme beobachtet. Bronchospasmus, gefährdender Blutdruckabfall etc. wurden nicht registriert.

So lassen sich auch mit der neuen Lösungsform die anaphylaktischen Reaktionen zwar reduzieren, noch immer kommt es jedoch zu lokalen Reaktionen zwischen 0 und 5% (Kay et al. 1981, Rolly et al. 1984b, Stark et al. 1985, Verde et al. 1986). Der Grund : Bei diesen lokalen Erscheinungen wurde von Doenicke et al. 1985 keine Korrelation zu Histamin-Freisetzung gefunden. Das anaphylaktische Potential scheint damit im Stoff Propofol selbst zu liegen, nachdem von der gleichen Arbeitsgruppe der Trägerstoff Cremophor EL als nur geringer Histamin-Liberator entlarvt wurde.

Neben lokalen Erscheinungen sind auch generalisierte anaphylaktische Reaktionen beschrieben (Briggs et al. 1982b, Doenicke et al. 1985a). Der hohe Satz anaphylaktischer Antworten in unserer Studie (25 %) muß auf die kleine Gruppenstärke zurückgeführt werden.

Wenn auch bisher keine Todesfälle beschrieben wurden, darf das anaphylaktische Potential des Propofol nicht unterschätzt werden. Auf ernste Komplikationen muß man bei Propofol-Narkosen wie bei anderen Narkosen vorbereitet sein.

* Apnoe

Sowohl der bei uns gefundene Prozentsatz von Apnoe nach Propofol (60%), als auch die durchschnittliche Apnoezeit (78 Sekunden) sind mit anderen Autoren vergleichbar (Dundee et al. 1986, MacKenzie et al. 1985b, Major et al. 1981, Kay et al. 1981, Rolly et al. 1984b).

Apnoe muß als spezifische Nebenwirkung nach Propofol gewertet werden. Durch Prämedikation (Rolly 1984a mit Fentanyl) ließ sich dieser hohe Prozentsatz nur gering senken; durch eine geringere Einleitungsdosis

schon eher (Major et al. 1981).

Klinisch, wie in Studie II zu ersehen, kommt dieser Apnoe geringe Bedeutung zu: Die oropharyngeale Intubation wurde gut toleriert, die Maskenbeatmung war unkompliziert.

Im Experiment jedoch muß mit solchen Einzelfällen wie Proband 8 (Apnoezeit 250 Sekunden) gerechnet werden, bei dem eine künstliche Maskenbeatmung nötig wurde. Der Versuchsraum muß dementsprechend apparativ und medikamentös ausgestattet sein.

* Spontane Abwehrbewegungen

sind auf unbewußte, unkontrollierte motorische Reaktionen durch eine zu geringe Narkosetiefe zurückzuführen. Weder in dieser Studie, noch in vergleichbaren (Cummings et al. 1984, Grounds et al. 1986, MacKenzie et al. 1985b, Morgan 1984, O'Callaghan et al. 1982) störten sie den Ablauf des Protokolls erheblich und sind daher bei obenstehenden Autoren als unbedeutende Nebenwirkungen gelistet.

Myokloni, wie sie bei anderen Narkotika gehäuft auftreten (Etomidate, Methohexitone) wurden bei dieser Dosierung nicht beobachtet. Kay 1984 berichtet über ein dosisabhängiges Auftreten von Myokloni nach Propofol (ab 3 mg/kg KG).

3.1.2.2 Hämodynamik

* Blutdruck

Kardiodepressive Wirkung und Erniedrigung des peripheren Widerstandes sind seit langem als Ursachen für den Blutdruckabfall nach Propofol bekannt und vielfach publiziert (Al-Khudari et al. 1982, Fahmy et al. 1986, Patrick et al. 1985, VanAken et al. 1986).

Einleitungsprotokolle für Ruhe- und Belastungsgruppen waren identisch, beide werden zur Diskussion zusammengefaßt verwendet.

Systolischer und diastolischer Blutdruckabfall unterscheidet sich nur unwesentlich von bekannten Veröffentlichungen zum gleichen Thema: Kay et al. 1980, Kay et al. 1985b, Major et al. 1984, Rolly et al. 1984b, Rutter et al. 1980, VanAken et al. 1986, Wells 1984.

Klinisch relevant waren all diese Blutdruckabfälle nicht; selbst bei den Extremfällen von bis zu 25% systolischem und bis zu 35% diastolischem Blutdruckabfall wurden keine Komplikationen beobachtet.

Neben dieser bekannten initialen Depression der Blutdruckwerte durch Propofol, findet sich - ohne zusätzliche Gabe kardiodepressiver Substanzen - ein leichter Hypotonus (10 - 15 mmHg unter Präinjektionswerten), der erst wieder durch Stimuli (Essen, Bewegung) auf die Grundlinie ansteigt.

Zum einen ist dieser Ruhe-Hypotonus physiologisch (vgl. Kontrollgruppe), zum anderen könnte noch eine Restwirkung des initialen steilen Blutdruckabfalls durch Propofol mitbeteiligt sein. Dies wird durch die fehlende Aktivierung des sympathoadrenalen Systems nicht kompensiert. Entsprechende Arbeiten, in denen die Zeitdauer des Propofol-Einflusses auf die Hämodynamik analysiert wurde, stehen aus.

Bei den Belastungszonen kommt es bei Propofol- und Kontrollgruppe zu ähnlich dramatischen Anstiegen (vgl. Guezenec et al. 1986).

Ein Einfluß des Propofols auf die Hämodynamik scheidet somit zu diesen Zeitpunkten (95. Minute nach Einleitung, 395. Minute nach Einleitung) aus, was auch bei den pharmakodynamischen Eigenschaften des Propofol unwahrscheinlich gewesen wäre.

* Herzfrequenz

Das Verhalten der Herzfrequenz nach Propofol ist nicht so übereinstimmend geklärt wie das des Blutdrucks.

In dieser Studie kam es zu leichten Frequenzanstiegen (8% bzw. 15%). Dies wurde auch, ebenfalls ohne Prämedikation, von Gauss et al. 1986, Kay et al. 1980, Major et al. 1981, Rolly et al. 1984b und Rutter et al. 1980 beschrieben.

Möglicherweise versucht der Organismus durch den 2 bis 4 Minuten früheren (Kay et al. 1980) Herzfrequenzanstieg die Vasodilatation zu kompensieren.

Andere Autoren berichten demgegenüber von unveränderten Herzfrequenzen nach Propofol: Grounds et al. 1985b, Henriksson et al. 1985, Robinson 1985.

Aun 1984a beschreibt einen Abfall der Herzfrequenz nach Propofol.

ZUSAMMENFASSUNG DER KLINISCHEN ERGEBNISSE

Propofol zeigt sich einmal mehr als schnellwirkendes Hypnotikum mit einer raschen Erholungszeit (Briggs et al. 1985, Valanne et al. 1985, Wells 1984).

Die spezifischen Nebenwirkungen, besonders Apnoe und Injektionsschmerz, waren signifikant höher bei der Propofolgruppe und unbeeinflussbar von Prämedikation.

Propofol kann in dieser Dosierung (2.5 mg/kg KG) zur Einleitung empfohlen werden. Höhere Dosierung ist unnötig und mit einer signifikanten Erhöhung der Nebenwirkungen verbunden (Briggs et al. 1985).

Zu erwägen wäre eine Einleitungsdosis von 2 mg/kg KG, die auch noch als Effektive Dosis (ED 95) gilt, bei der aber die Wahrscheinlichkeit einer Apnoe von 60% auf ca. 35% gesenkt werden könnte (Major et al. 1981).

Eine Bolusinjektion über ca. 30 Sekunden sollte einer langsameren Injektion vorgezogen werden, da hierdurch - neben einer schnelleren Einleitung - auch das Auftreten von Injektionsschmerzen reduziert werden kann.

Apnoe und kardiodepressive Wirkung des Hypnotikums wird hierdurch allerdings nicht beeinflusst (Rolly et al. 1985b). Kay 1984 empfiehlt eine Injektionsdauer von 15 - 20 Sekunden.

3.1.3 Hormone

Studien aus dem gleichen Institut (Allolio et al. 1984, Engelhardt et al. 1984) zeigten, daß Plasma-Cortisol nach Propofol bis zur 150. Minute fallen kann und Ausgangswerte nicht vor der 300. Minute erreicht werden.

Kay et al. 1985a stellte in einer klinischen Studie mit Propofol fest, daß es keinen signifikanten Cortisol-Abfall 3 Stunden nach Einleitung gab.

Vorliegende Studie setzt hier an und versucht die Hormonreaktionen nach Propofol über einen längeren Zeitraum und mit engmaschigeren Kontrollen als bisher darzustellen.

Bevor nun das Verhalten einzelner Hormone nach Propofol diskutiert wird, muß darauf hingewiesen werden, daß die Blutabnahmen halb- bzw. ganztündlich erfolgten.

Mit dieser Datenbank läßt sich die circadiane Rhythmik hier untersuchter Hormone erfassen.

Auch spontane Fluktuationen (spikes), die ultradiane Rhythmik, können die Tagesrhythmik erheblich stören.

Diese können beispielsweise für Cortisol und ACTH in einer unperiodischen Frequenz von 12 bis 15 spikes/24 Stunden (VanCauter et al. 1985) und einer Dauer von einer Stunde auftreten.

Ohne irgendeine physiologische Signifikanz zu haben, stören diese spikes das Verlaufsbild erheblich ("biological noise") (Brandenberger et al. 1984, Hellman et al. 1970, VanCauter et al. 1985, Weitzman et al. 1971, Weitzman 1976).

Mit hier verwendetem Zeitraster kann zufällig ein spike gemessen werden und die circadiane Rhythmik verfälschen.

3.1.3.1 Cortisol und ACTH

Die Rohdaten sind im Anhang zu finden, die graphische Darstellung in Graph 7, der Vergleich zwischen Verum- und Kontrollgruppe in Graph 8.

14 der 24 Probanden haben einen erhöhten -30'-Wert für Cortisol, wenn man den Normbereich bis 20 µg/dl setzt (Krieger et al. 1971, Weitzman et al. 1983). Diese Abweichung nach oben läßt sich durch die körperliche Aktivität kurz zuvor (Eintreffen im Labor) und die Venipunktion erklären. VanCauter et al. 1985 beschreibt Cortisol-peaks von bis zu 30 µg/dl nach Insertion von Braunülen.

Ruhegruppen

Läßt man den Essenspeak unbeachtet, so erkennt man bei beiden Ruhegruppen die circadiane Rhythmik (Brandenberger et al. 1984, Goldman et al. 1985, Tamaka et al. 1978) des Cortisols mit dem 08.00 Uhr-Gipfel und Tiefstwerten gegen Spätnachmittag. Bei ACTH, dessen Verhalten eine enge Korrelation zu Cortisol aufweist (Krieger et al. 1971, Tamaka et al. 1978, VanCauter et al. 1985), ist diese circadiane Rhythmik weniger deutlich ausgeprägt. Die Endwerte liegen jedoch auf gleichem Niveau wie die Ausgangswerte.

Der Cortisol-Abfall nach Gabe von Propofol bzw. von Placebo ist auf mehrere Ursachen zurückzuführen:

Zuerst einmal folgt Cortisol und ACTH der circadianen Rhythmik, die 1 1/2 bis 2 Stunden nach morgendlichem Aufstehen (Goldman et al. 1985, Krieger et al. 1971, Weitzman et al. 1971, Weitzman 1976) ihr Maximum aufweist und damit zum Zeitpunkt der Einleitung (ca. 09.00 Uhr) bereits wieder abfällt.

Zudem addiert sich bei der Propofol-Gruppe der Einfluß der Hypnose mit reaktiv niedrigen Cortisol-Spiegeln.

Daß eine Hypnose den Anstieg des Cortisols auch am Morgen abschneiden kann, wurde von Weitzman et al. 1983 beschrieben.

Der relative Abfall des Cortisols in den ersten 90 Minuten korreliert mit den Plasmaspiegeln des Propofol (Adam et al. 1980).

Inwiefern dies auch für eine durchschnittlich nur zwölfminütige Hypnose zutrifft, bleibt ungeklärt.

Daß dabei die Kontrollgruppe sogar einen stärkeren Abfall und eine längere Cortisol-Depression an der 10 µg/dl -Grenze aufweist (bis zur 180. Minute), muß als Zufallsbefund bei kleiner Gruppenstärke gewertet werden. Eine Stimulierung der Cortisol-Sekretion durch Propofol scheint ausgeschlossen.

Andererseits ist dies ein Zeichen für den insignifikanten Abfall des Cortisols nach Propofol.

Weitere Hinweise, daß Propofol die Nebennierenrinde und damit die Cortisolfreisetzung nicht blockiert, ist die sofort einsetzende, effektive ACTH-Gegensteuerung am Cortisol-Tief mit raschem Wiederanstieg des Cortisols.

Zudem fällt Cortisol nach Propofol nie in den kritischen Bereich (kleiner 10 µg/dl) während der ganzen Versuchszeit.

Nach Einleitung mit Etomidate, dessen Einfluß auf die Nebennierenrinde nachgewiesen ist, fiel Cortisol vergleichsweise bis 7 µg/dl (Suttman et al. 1986a).

Zu beachten ist außerdem, daß ACTH in der Propofol-Gruppe bei der Gegensteuerung nie über 30 pg/ml ansteigen muß und damit im Normalbereich bleibt (20 - 40 pg/ml; Tamaka et al. 1978).

Zum Vergleich wieder Etomidate: Hier wurden bei der ACTH-Gegensteuerung Werte bis zu 70 pg/ml gemessen, um eine Cortisol-Antwort auszulösen (Engelhardt et al. 1984).

Essensaufnahme führt zu einem gemeinsamen Cortisol/ACTH-Anstieg und wurde bereits von vielen Autoren klar herausgearbeitet (Brandenberger et al. 1984, Goldman et al. 1985, Knoll et al. 1984, Slag et al. 1981, VanCauter et al. 1985). In den Einzelverläufen sind die Anstiege nach dem Essen gut zu verfolgen.

Essen wurde direkt nach der Blutabnahme gegeben. Die 45 Minuten später abgenommenen Blutproben zeigen ein noch immer stark erhöhtes Cortisol und ACTH. Dies ist in Übereinstimmung mit Arbeiten von Goldman et al. 1985, Knoll et al. 1984 und Quigley et al. 1979, die den Hormonpeak 30 Minuten nach Essen fanden.

Daß in 9 aus 12 Fällen der Cortisol-Wert nach Essen sogar den 08.00 Uhr-Ausgangswert übersteigt ist bekannt. Brandenberger et al. 1982 und Knoll

et al. 1984 beschreiben diesen Bestand.

Diese heftige Reaktion des Cortisols verdeutlicht, daß Propofol auch im späteren Verlauf keinen Einfluß auf die Cortisol-Spiegel ausübt.

Die Erhöhung der 24-Stunden-Werte bei Cortisol und ACTH (im Vergleich zu den Vortageswerten) ist auf die sofortige Blutabnahme nach Eintreffen im Labor zurückzuführen. Dementsprechend findet man sie auch bei der Kontrollgruppe.

Belastungsgruppen

Der Mensch reagiert auf diverse Arten von Streß (Stressoren) u.a. mit Ausschüttung von Cortisol und ACTH (Brandenberger et al. 1980, Selye 1950).

Die drei Hormon-Gipfel bei den Streßzonen sind bei den Propofol- und Kontrollgruppen zu erkennen; die circadiane Rhythmik ist aufgehoben.

Die drei Streßzonen waren dabei so eng gesetzt (alle 2 Stunden), daß die Cortisol- und ACTH-Kurven selbst in den Ruhepausen nicht bis zur Baseline absinken konnten.

Zudem müssen die Halbwertszeiten von Cortisol (66 Minuten; Krieger et al. 1971, Weitzman et al. 1971) und von ACTH (ca. 30 Minuten; Hellman et al. 1970, Tamaka et al. 1978) bedacht werden. Trotz stündlicher/halbstündlicher Blutabnahmen werden noch ca. 50% des letzten Cortisol-Wertes und ca. 25% des letzten ACTH-Wertes wieder mitbestimmt.

Die Cortisol-Werte bei aktiven, Streß-ausgesetzten Personen liegen auf einer höheren Grundlinie als die vergleichbarer Personen unter Ruhebedingungen. Vergleiche die Ergebnisse der Ruhegruppe bei Weitzman 1976 Studie mit ähnlichen Versuchsaufbau.

Beim Vergleich der Cortisol/ACTH-Kurven der Belastungsgruppen fällt - neben der schon erwähnten, engen Korrelation zwischen Cortisol und ACTH - auch eine Disproportion dieser beiden Hormone zueinander auf (Gallagher et al. 1973, Krieger et al. 1975).

Beispielsweise werden die zwei 16 µg/dl Cortisol-peaks beim Essen (240') von signifikant verschiedenen ACTH-Werten begleitet (36 bzw. 84 pg/ml).

120 Minuten früher, bei der ersten Ergometerbelastung, finden sich gleich hohe Cortisol- und ACTH Werte bei beiden Gruppen.

Wie sich hier bestätigt, können diese Disproportionen interindividuell variieren (Krieger et al. 1971, Tamaka et al. 1978); auch intraindividuelle Verschiebungen treten zu verschiedenen Tageszeiten und Situationen auf (Krieger et al. 1971). Brandenberger et al. 1980 deutet dies mit der Existenz getrennter Kanäle für die adrenokortikale Stimulation, welche, je nach Art des Stimulus (Übung, Essen) aktiviert werden.

Aus den Hormonverläufen bei der Einleitung ist, wie bei denen der Ruhegruppen, kein signifikanter, hormone depressiver Effekt des Propofol herauszuerkennen. Die Cortisol/ACTH Reaktion auf die erste Belastungszone bei 95' überlagert dabei eventuell später auftretende Abfälle der Tagesrhythmik.

Hier zeigt sich dafür, daß ein von außen gesetzter Streß-Stimulus eine Cortisol/ACTH Freisetzung nach Einleitung mit Propofol bewirken kann, was wieder gegen eine mögliche Nebennierenblockade zu diesem Zeitpunkt (120') spricht.

Nach Einleitung mit Etomidate wurde bei gleichem Zeitpunkt Cortisol von unter 10 µg/dl gemessen, das auch durch die Ergometerbelastung nicht anstieg (Suttmann et al. 1986a).

Die gemessenen ACTH-Werte (10 Minuten nach Belastungsbeginn bei 120') sind dabei die Spitzenwerte dieser Belastungszone. Über Cortisol und ACTH-"Normwerte" nach Belastung stehen bisher noch Untersuchungen aus.

Zwei Stunden später addieren sich beim 240'-Gipfel die Einflüsse von Eisbad und nachfolgendem Essen. Wieviel jeder einzelne Stimulus zum Cortisol- bzw. ACTH-Gesamtwert beiträgt, läßt sich nicht ausdifferenzieren; daß aber auch das Eisbad als Stressor alleine eine Cortisolfreisetzung bewirkt, ist an Einzelverläufen zu erkennen, bei denen es zu einer Verzögerung der Essensaufnahme kam (Proband Nr. 4,10,11,12).

Beim Vergleich der Cortisolpeaks Essen/Eis der Belastungsgruppen mit den Essensanstiegen der Ruhegruppen, fällt auf, daß die Cortisolwerte

beider Gruppen gleich hoch sind, obwohl sich bei der einen Gruppe (Belastung) zwei Stimuli addiert haben.

Die Erklärung für den relativ geringen Cortisol-Anstieg bei der Belastungsgruppe liegt in der 2 Stunden früher erfolgten Ergometerbelastung.

Brandenberger et al. 1984 findet in einem fast identischen Versuchsprotokoll, daß ein übungsinduzierter Cortisol-Anstieg auch noch 2 Stunden später imstande ist, einen durch Essen provozierten Anstieg zu unterdrücken.

Gleicher Mechanismus auch beim ACTH-Verlauf (Brandenberger et al. 1984): Essensbezogene ACTH-Spitzen fielen geringer aus als übungsinduzierte, was in dieser Untersuchung bei beiden Gruppen zutrifft.

Unabhängig von dem Einleitungshypnotikum zeigen hier also Cortisol- und ACTH-Kurven physiologische Reaktionsmuster. Propofol verändert diese Muster nicht.

Auch für den zweiten Belastungsgipfel der Hormone kann nur wiederholt werden: Intensität der Hormon-Antwort hängt von Belastungsstärke und -dauer ab (Convertino et al. 1981). Eine normative Korrelation zwischen kcal-Leistung und Cortisol-Anstieg ist bisher nicht gelungen. Tabellen zum Vergleich fehlen daher.

Bei den Hormon-Verläufen der Ergometer-Zonen und zum Zeitpunkt des Essens wird auch deutlich, daß essensinduzierte Cortisol/ACTH-Erhöhen nicht nachfolgendes übungsinduziertes Cortisol/ACTH-Verhalten beeinflussen (Brandenberger et al. 1984). Vergleiche mit zuvor diskutierter Reihenfolge!

Brandenbergers Hypothese scheint sich zu bestätigen:

Verschiedene Stimuli haben unterschiedliche Depressoraktivitäten auf das adrenokortikale System.

Durch eine Hypnose mit Propofol ändert sich an diesem Verhalten nichts.

3.1.3.2 Testosteron

Die, im Vergleich zu Cortisol und ACTH zeitlich verschobene circadiane Rhythmik des Testosterons mit ihrem Tagesmaximum bei ca. 10.30 Uhr bis 11.00 Uhr (entspricht Zeitpunkt 150' bis 180') und nachfolgendem Abfall läßt sich bei allen vier Gruppen gut erkennen (Goldman et al. 1985). Ab 240' fallen die Testosteron-Werte beider Kurven unter das Ausgangsniveau.

Eine Depression der Testosteron-Sekretion durch Propofol ist nicht erkennbar. Propofol führt nach Einleitung zu keinen signifikanten Änderungen im Verlauf dieses Hormons, es bleibt bei Spiegeln über 5 ng/ml (Normbereich nach Goldman et al. 1985) und reagiert auf die erste Belastungszone bei 95'.

Kontrovers bleibt, inwieweit Testosteron an das episodische Cortisolverhalten gekoppelt ist. Kriegers et al. (1971) Behauptung, Testosteron sei positiv korreliert zu Cortisol, kann hier nicht belegt werden.

In diesem Versuch steigt und fällt Testosteron zwar mit Cortisol bei den Belastungszonen, nach dem Essen findet sich keine Korrelation zwischen beiden Hormonen (Goldman et al. 1985).

Eine partielle Synchronisation der beiden Achsen Hypophyse - NNR und Hypophyse - Gonaden (Hauptproduktionsort des Testosteron) kann daher nicht ausgeschlossen werden (VanCauter et al. 1985). Die gemeinsamen Anstiege in unserem Versuch sprechen dafür.

ACTH kommt als Bindeglied für die beiden Achsen nicht in Frage, da es erstens nicht dem gleichen circadianen Rhythmus wie Testosteron unterliegt und zweitens - je nach Stimulus - die Reaktion der beiden Hormone vollkommen separat verlaufen. Beim Essen beispielsweise zeigt sich eine kombinierte Cortisol/ACTH-Reaktion, ohne Beteiligung des Testosteron.

Goldman et al. (1985), der nur das Verhalten des Testosteron nach Essen untersucht, kommt daher zu dem Ergebnis, daß keine Korrelation zwischen Testosteron und Cortisol besteht.

Wahrscheinlich kommt es aber, wie hier zu ersehen, bei erhöhten Stress-situationen durch die allgemeine sympathoadrenerge Aktivierung zur Freisetzung von Testosteron.

Diese Freisetzung ist unabhängig von dem Einleitungshypnotikum.

Selbst nach Etomidate und Morphin kommt es bei identischem Versuchsaufbau zu Anstiegen des Testosteron (Suttman et al. 1986a).

Da kein Bindeglied zwischen den beiden Achsen gefunden wurde, muß ein bislang unbekannter ZNS - Mechanismus postuliert werden (VanCauter et al. 1985), der aber weder durch Propofol noch durch andere Hypnotika blockiert zu werden scheint.

3.1.3.3 Aldosteron

Die circadiane Rhythmik des Aldosteron (Graph 10) scheint gesichert, allerdings bestehen noch Kontroversen um das Kurvenmaximum.

Die Aldosteron-Verläufe vorliegender Studie unterstützen dabei Lommers et al. (1976) frühmorgendliches Kurvenmaximum. Trotz kleiner Gruppenstärke und nur siebenstündigem Verlauf finden sich keine Anhaltspunkte dafür, den Peak auf ca. 10.00 Uhr zu legen, wie von Takeda et al. (1984) gefordert. Alle 24 Aldosteron-Kurven fallen bis 10.00 Uhr kontinuierlich ab.

Propofol übt keinen Einfluß auf den Hormonspiegel des Aldosteron aus. Die Aldosteron-Werte der Propofol-Ruhegruppe fallen linear über die Einleitung hinweg, ohne dabei pathologische Tiefen zu erreichen.

Der lineare Abfall in der Placebo-Kontrollgruppe ist sogar ausgeprägter. Dies wurde bei der gleichen Gruppe ja bereits bei Cortisol, ACTH und Testosteron bemerkt und ist auf die kleine Gruppenstärke zurückzuführen.

Die Einleitung bei den Belastungsgruppen verliefen ebenso unmarkant. Bei den Belastungszonen mit den immensen Aldosteron-Anstiegen von bis zu 400% bestätigt sich die alt bekannte Tatsache, unverfälscht auch nach Einleitung mit Propofol:

Körperliche Belastung steigert Katecholamin und Aldosteron Sekretion Convertino et al. 1981, Guezenc et al. 1986, Kotchen et al. 1971, Wolf et al. 1986).

Dabei entspricht der sowohl krasse Aldosteron-Anstieg (Wolf et al. 1986), als auch dessen träger Abfall (Guezeneq et al. 1986, Wolf et al. 1986) bisher bekannten Erfahrungen. Propofol ändert nichts an diesen physiologischen Reaktionsmustern und übt keinen Einfluss auf den Aldosteron-Spiegel aus. Fragen et al. (1986) kam, bei gleicher Dosierung, zu gleichem Ergebnis.

Essen übt ebenfalls keinen nachweisbaren Einfluss auf die Aldosteronkurve aus.

Nun zur alten Streitfrage, welcher Mechanismus den Aldosteronanstieg bei Belastung auslöst:

Gegen eine hauptsächlich ACTH-gesteuerte Aldosteron-Regulation, wie sie von Takeda et al. (1984) gefordert wird, spricht die fehlende Korrelation zwischen den beiden Hormonen bei den Belastungszonen. Zwischen den Werten wurde keine Proportion festgestellt.

Vielmehr treffen die Erfahrungen, dass das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAA-System) durch einen Abfall des renalen Blutflusses (Smith et al. 1952) und durch sympathoadrenerge Stimulation (Kotchen et al. 1971) aktiviert wird, auf diese Studie zu.

In den Belastungszonen mit ihrem signifikanten Aldosteron-Anstieg erklärt die aufrechte Position während des Ergometertests und die Muskelaktivität den Abfall des renalen Blutflusses.

Eine sympathoadrenerge Stimulation während der Belastungszonen ist ebenfalls sicher.

Näher kann zu dieser Problematik nicht Stellung genommen werden, da Renin, das eine enge Korrelation zu Aldosteron aufweist (Opstad et al. 1985, Lommer et al. 1976) nicht gemessen wurde. Damit kann die Stimulierung des RAA-Systems nicht objektiviert werden.

Wolf et al. , der 1986 einen ähnlichen Versuch an gesunden Probanden mit 20 Minuten Ergometerbelastung durchgeführt hat, stellt eine Erhöhung des Plasmaprenins in allen Probanden fest.

Anhand der Ergebnisse dieser Studie ist daher eine partielle Aldosteronkontrolle durch ACTH, wie sie von Weitzman (1976), Hermus et al. (1984) und Guezeneq et al. (1986) gefordert wird, wahrscheinlicher.

3.1.3.4 Human Growth Hormone

Propofol hat keinen nachweisbaren Einfluß auf den hGH - Spiegel. HGH bleibt bei beiden Gruppen nach Propofol auf konstanten Werten und es zeigt sich kein signifikanter Anstieg oder Abfall, verglichen mit der jeweiligen Kontrollgruppe. Auch bei den Belastungszonen bis zu 6 Stunden nach Einleitung wurde keine hGH-Depression gefunden.

Der Anstieg in der Propofol-Ruhegruppe (Graph 11) bei der 180. Minute:

Vier Probanden der Propofol-Ruhegruppe zeigen bei 180' einen signifikanten hGH-Anstieg und die höchsten Werte im Verlauf.

Auch bei hGH kommt es zu kurzen spontanen Sekretionssteigerungen (Honda 1969, Parker et al. 1969, VanCauter et al. 1985, Zadik et al. 1985).

Die zeitliche Konkordanz der 180'-Werte, sowie deren langsamer Auf- und Abbau spricht gegen diese Spontansekretionen als Ursache.

Die 4 Probanden mit dem erhöhten hGH-Wert halten auch die 4 längsten Hypnosezeiten der Propofolgruppe. Die mittlere Hypnose-dauer lag mit 16 Minuten 4 Minuten über dem Durchschnitt.

Daß eine klare Relation zwischen Tagesschlaf und hGH-Sekretion besteht, wird von vielen Autoren betont. (Karacan et al. 1971, Parker et al. 1972, Weitzman 1975, Weitzman 1976). Auch in unserer Studie konnten zwei der drei höchsten hGH-Werte in der Propofol-Ruhegruppe, und die zwei höchsten hGH-Werte in der Placebo-Ruhegruppe eindeutig auf eine vorhergehende Schlafperiode bezogen werden.

Der Peak bei 180' kann als eine Spätreaktion auf den von Propofol induzierten Schlaf verstanden werden.

Damit würde Propofol nicht direkt als Pharmakon auf den hGH-Anstieg wirken, sondern indirekt durch den von ihm ausgelösten Schlaf.

Dafür spricht auch, die bei Propofolhypnose gefundene Schlaf-tiefe 3 - 4 ("slow wave sleep"), die mit erhöhter hGH-Produktion verbunden ist (VanCauter et al. 1985, Weitzman 1976).

Wenn auch bislang keine direkte Beeinflussung des hGH-Spiegels durch Hypnotika festgestellt wurde (Newsome et al. 1971), so fand sich bei den meist klinischen Verläufen keine Studie, die unter Ruhebedingungen den hGH-Verlauf bis zur 180. Minute verfolgte und damit mit vorliegender Studie vergleichbar wäre.

Interessant wäre es daher zu wissen, inwieweit vorliegende Ergebnisse reproduzierbar sind.

Propofol ändert das physiologische hGH-Reaktionsmuster auf Belastung nicht. HGH reguliert u.a. den Metabolismus bei körperlichem Streß und steigt daher bei Belastung. (Galbo 1981, Gordon et al. 1972, Shepard et al. 1975).

Der Verlauf unserer hGH-Kurven unter Streß ist physiologisch:

- Die höchsten hGH-Werte finden sich unmittelbar nach Ende der Ergometerbelastung (Christensen et al. 1984).
- Ein Weiteranstieg des hGH's nach Belastungsende, der ca. 15 Minuten später seinen höchsten Wert erreicht (Berger et al. 1980, Gordon et al. 1972), kann bei einer Halbwertszeit von 16 Minuten nicht ausgeschlossen werden, da die nächste Blutprobe eine Stunde später abgenommen wurde.
- Der verzögerte Abfall des hGH-Spiegels bei relativ kurzer Halbwertszeit ist auf eine Akkumulation des hGH nach Belastung zurückzuführen (Galbo 1983). In unserer Studie finden sich bei 180', eine halbe Stunde nach dem Ergometer, noch signifikant zum Vorbelastungswert erhöhte hGH-Spiegel.
- Die individuellen Schwankungen bei den Anstiegen sind, bei ähnlichem Ausgangswert (unter 2 ng/ml), auf den unterschiedlichen Trainingszustand der Probanden zurückzuführen (Bloom et al. 1978).

Die bereits erwähnte niedrigere Belastung beim zweiten Ergometertest der Placebo-Belastungsgruppe (bei 390') resultiert in einer niedrigeren hGH-Ausschüttung. Ein Beweis, dass auch die Intensität der Belastung die hGH-Sekretion beeinflusst (Sutton et al. 1976)

Beim oder nach dem Essen konnte keine zeitlich-bezogene Reaktion des hGH gefunden werden.

Für die bisher nicht diskutierten hGH-Anstiege, besonders in der Placebo-Ruhegruppe (vgl. Einzelkurven), konnte beim Durchsehen der Verlaufsprotokolle kein Zusammenhang mit dem individuellen Versuchsablauf entdeckt werden. Hier handelt es sich demnach wahrscheinlich um die zuvor erwähnten Spontanepisoden, ohne physiologischen Stimulus.

3.1.3.5 Prolaktin

Propofol beeinflusst den Prolaktin-Spiegel in klinisch nicht relevantem Ausmaß.

Während der Einleitung wurden in beiden Propofolgruppen (Ruhe und Belastung) signifikante Prolaktin-Anstiege ($p = 0.05$) gemessen.

Damit ist eine Prolaktin-Sekretion nach Propofol in Betracht zu ziehen, was allerdings für dieses Hypnotikum noch nicht bewiesen werden konnte. Für andere Anästhetika wurde der Prolaktinanstieg post injectionem belegt (Duka et al. 1985, Höhe et al. 1985, Suttman et al. 1986b).

Eine Studie im gleichen Institut (Suttman et al. 1986a) mit Morphin und Etomidate belegt Prolaktin-Anstiege nach diesem Pharmakon.

Selbst ein eventueller Prolaktin-Anstieg nach Propofol ist klinisch kaum von Bedeutung, da dieses Hormon keine größere Funktion im Metabolismus - auch nicht bei Streß - übernimmt. Um hier eindeutig Klärung zu schaffen, müssen Studien unter Ruhebedingungen durchgeführt werden (Dorow et al. 1983).

Trotz noch ungeklärter Funktion bei Streß (Gann et al. 1984), steigt Prolaktin bei körperlicher Anstrengung (Gann et al. 1984, Weitzman 1976).

Der nur geringe Anstieg des Prolaktin bei der ersten Belastungszone (120') kann mit der circadianen Rhythmik des Prolaktin erklärt werden, die - vergleiche Ruhegruppe - ihren Tiefpunkt bei 10.00 Uhr bis 12.00 Uhr hat.

Die erste Belastungszone (10.30 Uhr) wurde nun in den noch zum Tiefpunkt abfallenden Schenkel gelegt. In dieser Zyklusphase scheint das Sekretionsvermögen des Prolaktin gemindert und es reagiert mit nur geringen Anstiegen.

Christensen et al. (1985) hat eine 40-minütige Ergometerbelastung in den gleichen Zyklusabschnitt gelegt und erhielt ein gleiches Muster.

Die zweite submaximale Belastungszone liegt im Spätnachmittag. Prolaktin reagiert schnell und mit den höchsten Werten zum Ende der Belastung. (Christensen et al. 1985).

Prolaktin wird, wegen seiner strukturellen und physiologischen Verwandtschaft, gerne mit hGH verglichen. Beide sind sich in ihrer schnellen und intensiven Reaktion auf Streß ähnlich (gann et al. 1984).

Dies bestätigt sich auch in vorliegender Studie mit Steigerungen um Faktor 4 bis 5 bei beiden Hormonen.

ZUSAMMENFASSUNG DER HORMONVERLÄUFE

In dieser experimentellen Studie an gesundem Probandengut, ohne Prämedikation und mit definierten Streßstimuli wurde keine nachweisbare Suppression der Nebennierenrinde nach Propofol gefunden.

Cortisol, ACTH, Aldosteron, Testosteron, hGH und Prolaktin zeigen, nach Einleitung mit 2,5 mg/kg KG Propofol, keine wesentlichen Änderungen im Verlauf.

3.2 DISKUSSION STUDIE II

3.2.1 Klinische Erfahrungen

3.2.1.1 Dosierung

Wie in Studie I, zeigt sich auch in Studie II die Dosierung von 2.5 mg/kg KG Propofol bei allen 12 Patienten ohne Prämedikation ausreichend für die Narkoseeinleitung. Durchschnittlich 3.5 Sekunden vor Beendung der 60 Sekunden-Injektion verloren die Patienten das Bewusstsein. Auch bei den anderen Kriterien für die Einleitung schnitten die mit Propofol eingeleiteten Patienten besser ab als die mit Etomidat eingeleiteten.

Für Propofol stellt sich wieder die Frage:

Soll auf Kosten einer besseren Einleitungsquote (Rolly et al. 1985a, Rolly et al. 1985b) Propofol niedriger dosiert werden und damit auch die Nebenwirkungen reduziert werden?

Zu diesem Punkt wurde in der Diskussion zur Studie I bereits in extenso Stellung genommen (Dosisfindungsstudien).

Für die Klinik, in der meist mit Fentanyl oder Lormetazepam prämediziert wird, reduziert sich die Dosis auf 1.8 mg/kg KG, wie unsere eigenen Erfahrungen zeigen (Ulsamer et al. 1986), ohne beträchtliche Nebenwirkungen zu triggern.

Riegler et al. (1986) und Schüttler et al. (1985) berichten von ähnlich guten Resultaten bei einer Dosierung von 150 bis 200 mg Propofol ohne Berücksichtigung des Körpergewichtes.

Keine Dosierungskunst zeigt dabei signifikant bessere Ergebnisse. Für die Praxis bleiben mehrere Varianten offen.

Auch für Etomidate wurde eine Dosierung im oberen Bereich der empfohlenen Dosierung (0.15 - 0.3 mg/kg KG) gewählt und bei allen 12 Patienten damit eine Narkose erzielt.

Wenn auch beide Hypnotika in hoher Dosierung gegeben wurden, konnten sie nicht die spontanen Abwehrreaktionen bei der Intubation abdecken.

3.2.1.2 Einleitung

3.2.1.2.1 Kriterien

Bei allen Kriterien der Einleitung (vergleiche Tab. 3) schnitt Propofol besser ab als Etomidate. Das klinisch wichtigste Merkmal war dabei die gute und weiche Beatmung der Patienten nach Propofol. (vergleiche auch Kay et al. 1980, Kay et al. 1985b, MacKenzie et al. 1985b).

Dementsprechend wurde auch die Qualität der Einleitung bei Propofol höher gewertet als bei Etomidate.

3.2.1.2.2 Komplikationen

* Injektionsschmerz

Injektionsschmerz ist bei Etomidate bekannt, trat aber - sogar signifikant höher - auch bei Propofol auf. Dabei muß berücksichtigt werden, daß Etomidate in einer 1:1 Lösung mit 0.9 %-iger Kochsalzlösung verabreicht wurde.

Der hohe Prozentsatz bei Propofol überrascht trotz allem, da ausschließlich die vena cubitalis für die Injektion benutzt wurde. Ähnlich hohe Quoten traten bei anderen Studien nur auf, wenn die Braunüle in eine kleinere Vene z.B. am Handrücken gelegt wurde (Fragen et al. 1982, Nightingdale et al. 1984, Rolly et al. 1985b, Uppington et al. 1985, Valanne et al. 1985).

Der Grund für diesen erhöhten Prozentsatz ist die - im Vergleich zu anderen Testprotokollen (mit Injektionszeiten mit nur bis zu 30 Sekunden) - langsame Administration des Hypnotikums über 60 Sekunden, da ein Schmerzempfinden bei Propofol-Injektionen erst nach 20 bis 30 Sekunden einsetzt (Briggs et al. 1981b).

In Studie I wurde ein ähnlich hoher Satz an Schmerzsensationen gefunden und bereits dort diskutiert.

* Apnoe

Apnoe ist eine bekannte Nebenwirkung nach Propofol und der hohe Prozentsatz in Studie II (und Studie I) ist mit dem anderer Autoren vergleichbar (Kay et al. 1981, MacKenzie et al. 1985b, Major et al. 1981).

Klinisch relevant ist die Apnoe bei dieser Studie nicht, da die Narkose kontrolliert im Vorbereitungsraum erfolgte. Höchstwahrscheinlich trug diese Apnoe sogar zu der leichteren Maskenbeatmung bei Propofol bei.

* Myoklonus

Das gehäufte Auftreten von Myokloni ist ein weiterer Nachteil des Etomidate. Orale Prämedikation mit einem Benzodiazepin zwei Stunden vor der Einleitung war offensichtlich nicht genug, um die Häufigkeit von Myokloni zu verhindern.

Die Erfahrung zeigt, dass Prämedikation mit Fentanyl allein auch keinen Schutz bietet. Wie durch unsere und andere Ergebnisse bekannt, kann das Auftreten von Myokloni bei der Einleitung nur durch vorherige intravenöse Injektion eines Opioids und Benzodiazepin verhindert werden (Ulsamer et al. 1986, Doenicke et al. 1980).

Die Myokloni waren auch teilweise für die schwerere Maskenbeatmung nach Etomidate mitverantwortlich.

Diese Komplikation kann besonders gefährlich werden, wenn die Gas-mischung bei der Maskenbeatmung durch den hohen Beatmungsdruck in den Magen gepumpt wird und Magensaft aspiriert wird.

Bei Propofol mit signifikant weniger Myokloni war die leichtere Beatmung ein essentieller Vorteil.

3.2.1.2.3 Hämodynamik

Das Blutdruckverhalten nach Einleitung mit Etomidate bzw. Propofol war sehr unterschiedlich.

Nach Propofol fiel der diastolische Blutdruck leicht ab (6 mmHg im Mittel), während der systolische etwas stärker verlor (im Mittel 15 mmHg). Hier muss zwar bedacht werden, dass Halothan mit seiner hämodynamisch depressiven Wirkung in der vierten Minute gegeben wurde, aber unsere Ergebnisse aus Studie I (ohne Halothan) bestätigen, dass es auch nach Applikation von Propofol alleine zu signifikanten Abfällen kommt.

Durch den Intubationsreiz werden die Blutdruckwerte dann wieder auf die Grundlinie angehoben. Dies stimmt mit anderen Arbeitsgruppen überein (Grounds et al. 1985b, Kay et al. 1985b, Prys-Roberts et al. 1983, Prys-Roberts 1984).

Bei der Diskussion der Herzfrequenz muß beachtet werden, daß 0.5 mg Atropin 15 Minuten vor Einleitung verabreicht wurden.

Nach der Injektion von Propofol blieb die Herzfrequenz unverändert und stieg um durchschnittlich 15/min nach der Intubation, ohne über 120/min in Einzelfällen zu steigen.

Nach Injektion von Etomidate stieg systolischer und diastolischer Blutdruck signifikant und kontinuierlich an.

Auf die Intubation reagierten die Etomidate-Patienten mit auch prozentual höheren Anstiegen als die Propofol-Patienten. Dabei streiften die Blutdruck-/Herzfrequenz-Werte der Etomidate-Gruppe vereinzelt pathologische Höhen (195 mmHg systolischer Blutdruck; 150/min Herzfrequenz).

Bei kardiovaskulär vorbelasteten Patienten können diese Anstiege nach Einleitung mit Etomidate die intra-/perioperative Komplikationsrate beträchtlich erhöhen.

Zurückzuführen sind diese Anstiege auf die inadäquate Hypnosetiefe und die schlechte Maskenbeatmung bei der Etomidate-Gruppe. Die Absättigung mit dem Stickstoff/Sauerstoff-Gemisch und mit Halothan war dadurch unzureichend.

Zusätzlich war die hypnotische Wirkung des Etomidate 5 Minuten nach Injektionsende bereits abgeflacht, was sich an der hohen Zahl der Abwehrbewegungen zeigt.

Etomidate zeigt sich hier, wie bereits 1972 von Doenicke festgestellt wurde, als monoanästhetisches Medikament nicht geeignet für eine sichere und glatte Anästhesieeinleitung. Auf Opioide mit oder ohne Benzodiazepine als Prämedikation kann daher nicht verzichtet werden.

Propofol hingegen kann zu einer gefährlichen hämodynamischen Depression führen. Durch die primäre Dämpfung der Hämodynamik wurden keine gefährdenden Anstiege in Blutdruck und Herzfrequenz bei der Intubation beobachtet. Eine Ergänzung mit Fentanyl o.ä. für die Intubation ist auch hier zu empfehlen.

Die Abwehrbewegungen bei der Intubation sind auf das kurze Zeitintervall zwischen Gabe des Vecuronium und der Intubation zurückzuführen (3 Minuten).

ZUSAMMENFASSUNG DER KLINISCHEN DISKUSSION

Nach Propofol kommt es zu weniger Myokloni und die kardiovaskulären Schwankungen sind, auch nach Intubation, im akzeptablen Bereich. Die Maskenbeatmung nach Propofol ist leicht und effektiv.

Der Injektionsschmerz nach Propofol ist ein klinisch kaum relevanter Nachteil.

Etomidate ist ohne Prämedikation von Opioiden und/oder Benzodiazepinen wegen der exzessiven Blutdruckanstiege, der schlechten Maskenbeatmung und der starken Myokloni nicht anwendbar.

In den demographischen Daten unterschieden sich die beiden Gruppen nur unwesentlich in Körpergröße, Körpergewicht und Durchschnittsalter. Die circadiane Rhythmik des Cortisol und ACTH in den verschiedenen Altersgruppen zeigt fast identische Kurven (Bowen et al. 1974, Sherman et al. 1985, Touitou et al. 1982). Altersspezifische Unterschiede müssen daher nicht berücksichtigt werden.

(Prämedikation)

1 mg Lormetazepam hat keine Wirkung auf basale Cortisol-Spiegel (Dorow et al. 1983). Für Atropin und andere sympatholytische Medikamente ist keine Blockierung der NNR oder des ACTH-Spiegels bekannt (Newsome et al. 1971). Gleiches trifft auf Vecuronium zu (Lanz et al. 1979). Lachgas hat einen stimulierenden Effekt auf das adrenokortikale System (Brandt et al. 1984, Oyama 1980). Dieser wurde allerdings durch gleichzeitige Halothan-Gabe gedämpft (Brandt et al. 1984, Dorow et al. 1983). Auch bei Enfluran-Hypnosen wurde keine Beeinflussung des Plasma-Cortisol gefunden (Lanz et al. 1979).

Da die hier verwendeten Prämedikationen keinen bedeutenden Einfluß auf die Verlaufskurven des Cortisol und ACTH ausüben, kann man sich bei folgender Diskussion auf die beiden Prüfsubstanzen und die operativen Verläufe konzentrieren.

(Einleitung Etomidate)

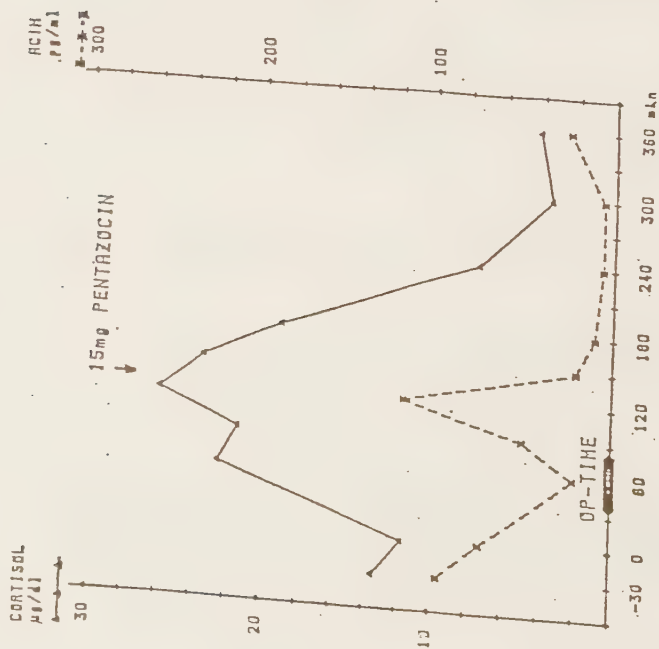
Der auffällige ACTH-Anstieg nach der Narkoseeinleitung mit Etomidate hat zwei Gründe:

Erstens ist es die Reaktion auf die niedrigen Cortisol-Werte, die die Folge der Cortisol-Suppression nach Etomidate sind.

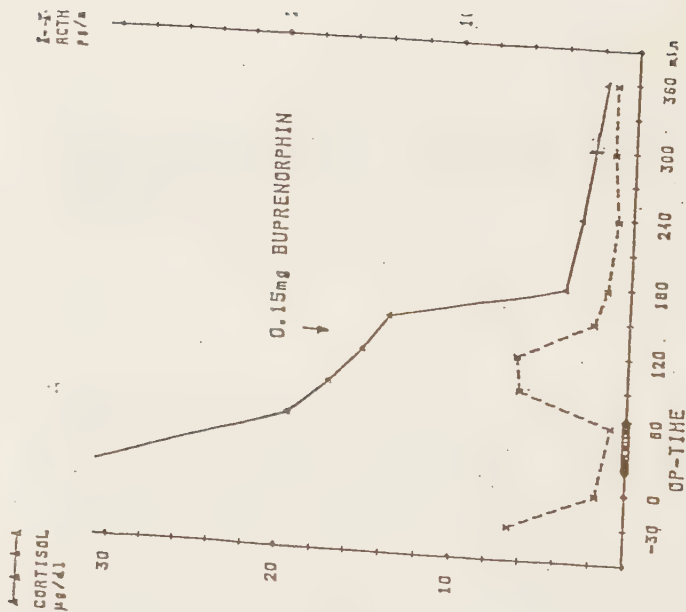
Zweitens ist der Anstieg teilweise eine Reaktion auf den Schmerzstimulus während der Operation und in der postoperativen Phase.

Daß chirurgische Eingriffe zu einer , dem Operationsstreß proportionalen Aktivierung des sympathoadrenalen Systems und daher Streßhormon-Ausschüttung führen, ist bekannt (Cooper et al. 1962, Halter et al. 1977, Newsome et al. 1971, Plumpton et al. 1969, Seitz et al. 1986, Traynor et al. 1981).

PROPOFOL Pat.No. 4



ETOHIDAT Pat.No. 3



Experimentelle Studien an Freiwilligen zeigten, daß Cortisol-Werte nach Etomidate - ohne Schmerzstimulierung - bis auf 5 µg/dl fielen (Engelhardt et al. 1984).

Die Cortisol-Werte in vorliegender Studie (Tiefstwert: 7.4 ± 2.1 µg/dl) liegen - trotz intraoperativen Schmerzstreß - am unteren Rand des Normalbereichs. Der normalerweise zum Operationsende auftretende Cortisol-Anstieg (Extubation und Schmerzeinstrom) findet bei der Etomidate-Gruppe nicht statt, findet sich jedoch bei den Patienten mit Propofol. In dieser Aufwachphase wurden die signifikant verschiedenen Cortisol-Werte zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

Eine Untersuchung aus gleichem Hause (Suttman et al. 1986a) findet bei gleicher Etomidate-Dosierung und gleichem Zeitpunkt (90 Minuten nach Einleitung), allerdings unter künstlichen Streßbedingungen, ebenfalls eine NNR-Depression nach Etomidate mit ausbleibenden Cortisol-Anstiegen.

(Einleitung Propofol)

Nach der Einleitung mit Propofol finden sich nur insignifikante Senkungen der Cortisol- und ACTH-Spiegel. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Studie I und Fragen et al. (1986) überein.

Die gefundenen Abfälle können dabei mit dem Verlauf der circadianen Rhythmik und der Anästhesie erklärt werden.

Nach Extubation und Einsetzen der Schmerzen kommt es in der Propofol-Gruppe zu streß-bedingten ACTH- und Cortisol-Anstiegen. Dabei sind die ACTH-Anstiege - im Vergleich zur Etomidate-Gruppe - bedeutend niedriger da hier die Steroidsynthese in der NNR nicht blockiert ist.

Schmerzreize während und nach dem chirurgischen Eingriff erzeugen bei der Etomidate-Gruppe einen signifikanten Anstieg der ACTH-Sekretion, so daß 4 Stunden nach der Narkoseeinleitung die Cortisol-Mittelwerte bis auf 16 µg/dl steigen und damit wieder eine normale Funktion der NNR auf ACTH-Stimulation anzeigen.

Andererseits scheint die ACTH-Sekretion durch die Verabreichung

eines zentral wirksamen Analgetikums supprimiert zu sein, wie aus den Graphen 20, 21 und den Einzelverläufen im Anhang zu sehen ist.

Diese Verläufe zeigen damit zum ersten Mal den Zusammenhang klinischer Symptomatik eines Patienten und dessen Schmerzmittel-Protokoll in der postoperativen Phase.

Zentrale Analgetika blockieren die Etomidate-induzierten und die streßinduzierten ACTH-Anstiege und verhindern somit auch eine vermehrte Cortisol-Sekretion.

Daher muß bei Auswertung von Cortisol- und ACTH-Werten bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen werden, unbedingt der Opioid-Effekt berücksichtigt werden. Genauso wie nach einer Einleitung mit Etomidate an erniedrigte Cortisol-Werte über längere Zeit gedacht werden muß.

Die Arbeiten an Probanden (Doenicke et al. 1985b, Duka et al. 1985) und an Patienten (Dorow et al. 1983), sowie ähnliche Ergebnisse von Stanley et al. (1980) konnten keinen Cortisol-Anstieg oder Änderung in der Noradrenalin-Konzentration bei Neuroleptanalgesie nachweisen.

Dagegen beobachtete Möller et al. (1985) einen intraoperativen Anstieg des Cortisol bei Patienten, bei denen mit NLA eingeleitet wurde.

Dies läßt vermuten, daß die verabreichte Analgesie-Dosierung nicht ausreicht, um intraoperative Streßreaktionen abzudecken.

Um dies zu beweisen, bedürfte es allerdings zusätzlicher Information über ACTH und Adrenalin/Noradrenalin.

Die Verwendung von Etomidate zur Narkoseeinleitung ist seit Jahren ein umstrittenes Thema.

In dieser Studie, ohne Fentanyl als Prämedikation, fällt Cortisol nach Etomidate-Einleitung zu keinem Zeitpunkt in Zonen unter dem Normbereich.

Zudem zeigen die Ergebnisse bei diesen Patienten, daß die Funktion der Steroidsynthese 240 Minuten nach der Einleitung mit Etomidate durch hohe ACTH-Werte wiederherstellbar ist.

Ähnliche Cortisol-Spiegel zum gleichen Zeitpunkt wurden auch von Duthie et al. (1985) gemessen. Bei dieser Arbeit fehlen jedoch Messungen

in der Phase der NNR-Suppression.

Ergebnis:

Wiederholte Applikation von Etomidate, besonders gegen Ende der Operation, können eine längere Cortisol-Suppression mit all ihren klinischen Folgen in der postoperativen Phase verursachen.

Longnecker (1984) bezieht sich auf Arbeiten von Fragen et al. (1984b) und Wagner et al. (1984).

Dabei ist die Interpretation dieser Arbeiten schwierig, da der Analgetika-Effekt auf ACTH und Cortisol nicht berücksichtigt wurde und bei Wagner mit höheren Etomidate-Dosierungen gearbeitet wurde.

Über die postoperative Phase wurde bislang wenig veröffentlicht (Moore et al. 1985).

Ergebnisse dieser Studie belegen jedoch, daß die Gabe von Analgetika in der postoperativen Phase einen signifikanten Abfall der Cortisol- und ACTH-Spiegel verursacht.

Dabei ist dieser Abfall unabhängig von der Wahl des Einleitungshypnotikums: Sowohl nach Propofol ohne NNR-Block, als auch nach Etomidate mit NNR-Block treten beschriebene Vorgänge auf.

Spätere Schmerz- und Streßzonen können dabei wieder zum Anstieg von Cortisol und ACTH führen. Dabei tritt dies nach Etomidate nicht vor der vierten Stunde nach Applikation ein.

Vorliegende Daten zeigen, daß die NNR-Funktion nach Etomidate bis zur sechsten Stunde nicht wieder voll hergestellt ist.

Erfahrungen mit Etomidate im gleichen Institut seit 1972 bewiesen jedoch die Sicherheit und Unbedenklichkeit dieser Substanz für die Narkoseeinleitung.

Es wird angenommen, daß der vorübergehende Abfall der Cortisol-Konzentration auf Werte am unteren Rand des Normbereichs keine klinische Relevanz hat.

Longneckers Behauptung, daß eine Einzeldosis Etomidate mit einer größeren postoperativen Morbidität verbunden ist, kann nicht unterstützt werden durch die klinischen Erfahrungen.

Es wird darauf hingewiesen, Etomidate nicht für Langzeitinfusionen zu verwenden, da die Blockierung der Cortisol-Synthese (über 11-beta Hydroxylase) über mehrere Tage tatsächlich zu ernsteren Komplikationen führen könnte.

Zudem wird empfohlen, Etomidate für operative Eingriffe nicht in steigenden Dosierungen oder per infusionem zu verabreichen, um die Anästhesie aufrechtzuerhalten (Moore et al. 1985).

Einzeldiskussion Patient Nr. 12:

(Einleitung mit Propofol, vergleiche Graph 22 , Seite 94)

An diesem Patienten wurde die einzige intraabdominelle Operation durchgeführt. (Selektive Partielle Vagotomie).

Gut ist die Rahmensetzung als intraoperativer Schmerzreiz mit ACTH-Anstieg und der Einfluß postoperativ verabreichter Analgetika mit ACTH-Abfall zu verfolgen.

Die extrem hohen Cortisol-Werte, ausgelöst durch den Zug an den abdominalen Viszera, wie sie von Clarke et al. (1970), Halter et al. (1977) und Lines et al. (1971) beschrieben werden, treffen auf diesen Einzelfall nicht zu.

Auch die Proportion von Operationsstreß und Cortisol-Anstieg, wie zuvor erwähnt, ist hier nicht zu erkennen.

Periphere handchirurgische Eingriffe, wie beispielsweise Patient Nr. 10 (Beugesehenplastik) oder Patient Nr. 13 (Os Triquetrum Osteosynthese) weisen ebenso hohe Cortisol-Spiegel und sogar höhere ACTH-Spiegel zwischen 700 und 900 pg/ml auf. (Die Graphen dieser beiden Patienten sind im Anhang gelistet).

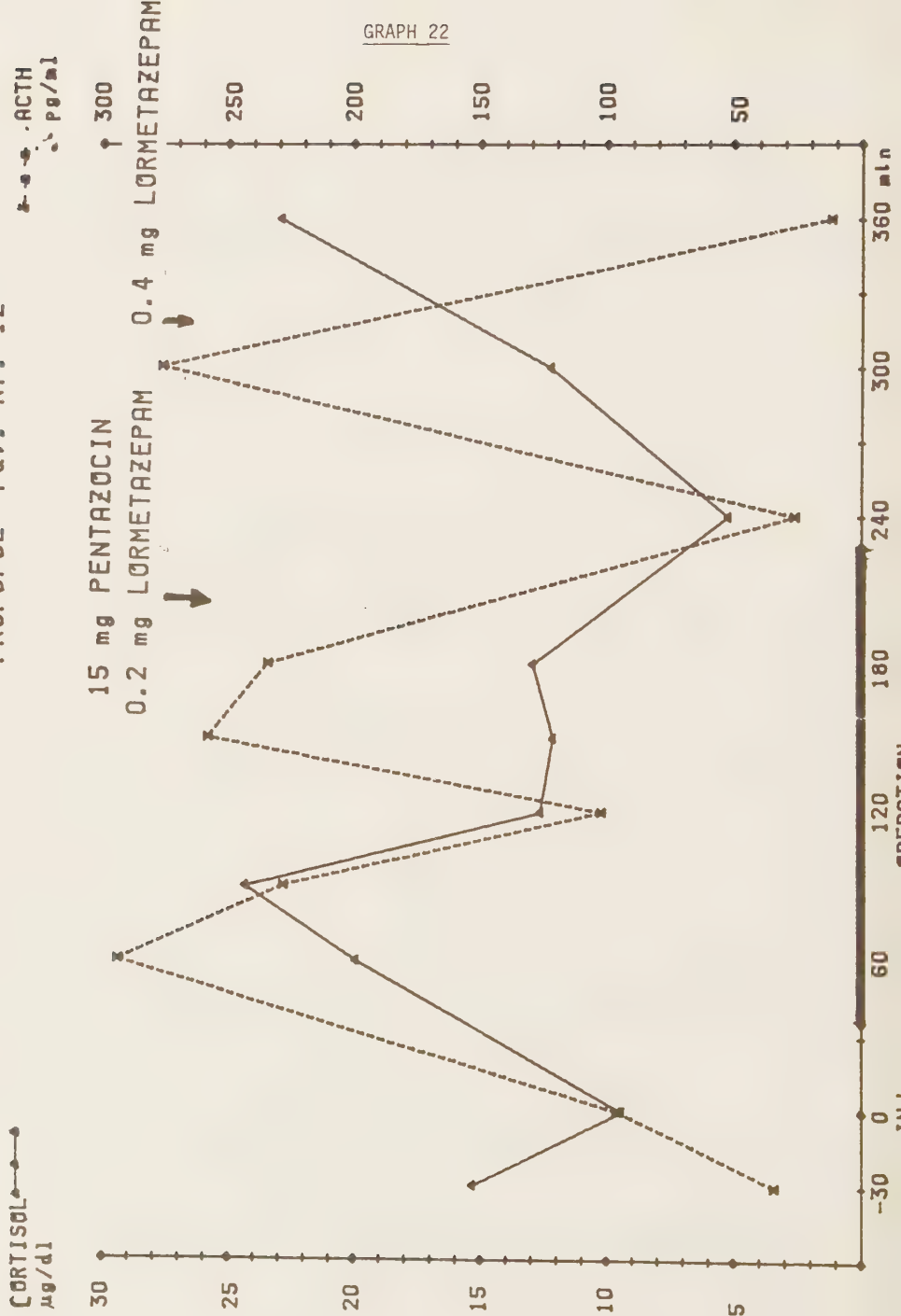
Gerade an den zwei handchirurgischen Eingriffen mit diesen hohen ACTH-Werten zeigt sich, daß die operativen Maßnahmen nicht den stärksten Einfluß auf die Hormonspiegel ausüben.

Zudem ist zu erkennen, daß die normale feed - back Achse Cortisol - ACTH im operativen Dauerstreß aufgehoben ist und die ACTH-Konzentration

viel höher ausfällt als eigentlich zur Steuerung des Cortisol nötig ist, ja sogar viel höher als für eine maximale adrenokortikale Antwort nötig ist (Thoren 1974, Traynor et al. 1981).

GRAPH 22

PROPOFOL Pat. Nr. 12



ZUSAMMENFASSUNG :

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung der klinischen und hormonellen Veränderungen nach Gabe des neuen Einleitungshypnotikums Propofol.

Die Arbeit ist in eine experimentelle und in eine klinische Studie gegliedert, in der Propofol mit Etomidate verglichen wird.

1, Experimentelle Studie:

Propofol zeigt sich einmal mehr als schnellwirkendes Hypnotikum mit einer raschen Erholungszeit.

Die spezifischen Nebenwirkungen, besonders Apnoe und Injektionsschmerz, waren bei der Propofol-Gruppe signifikant höher und unbeeinflussbar von Prämedikation.

Propofol kann in dieser Dosierung (2.5 mg/kg KG) zur Einleitung empfohlen werden. Höhere Dosierung ist unnötig und mit einer signifikanten Erhöhung der Nebenwirkung verbunden. Eine Bolusinjektion über ca. 30 Sekunden sollte einer längeren Injektionsdauer vorgezogen werden, da hierdurch - neben einer schnelleren Einleitung - auch das Auftreten von Injektionsschmerzen reduziert werden kann.

Die kardiodepressive Wirkung des Hypnotikums war bei dem gesunden Probandengut klinisch nicht relevant.

Bei den hier untersuchten Hormonen konnte, ohne Prämedikation und mit definierten Streßstimuli keine signifikante Veränderung der Hormonkonzentrationen gefunden werden.

Eine Suppression der Nebennierenrinde nach Gabe von Propofol wurde nicht nachgewiesen.

2, Klinische Studie:

Nach Propofol treten weniger Myokloni auf als nach Etomidate und die kardiovaskulären Schwankungen sind, auch nach Intubation, im akzeptablen Bereich. Die Maskenbeatmung nach Propofol ist leicht und effektiv. Der Injektionsschmerz nach Propofol ist ein klinisch kaum relevanter Nachteil (vgl. experimentelle Studie).

Etomidate ist ohne Prämedikation von Opioiden und/oder Benzodiazepinen wegen der exzessiven Blutdruckanstiege, der schlechten Maskenbeatmung und der starken Myokloni nicht anwendbar.

Nach Einleitung mit Propofol finden sich insignifikante Abfälle der Cortisol und ACTH Spiegel. Auf intra- und postoperative Schmerzreize reagieren die Patienten der Propofolgruppe spontan mit Cortisol- und ACTH Anstiegen. Wie bei der experimentellen Studie zeigt sich keine Nebennierenrinden-Suppression nach Propofol.

Die Verwendung von Etomidate zur Narkoseeinleitung ist seit Jahren ein umstrittenes Thema.

In dieser Studie fällt Cortisol nach Etomidate-Einleitung zu keinem Zeitpunkt in Zonen unter dem Normbereich.

Zudem zeigen die Ergebnisse bei diesen Patienten, daß die Funktion der Steroidsynthese 240 Minuten nach der Einleitung mit Etomidate durch hohe ACTH-Werte wieder herstellbar ist. Die klinische Beobachtung und Auswertung der Häodynamik-Daten zeigt, daß der vorübergehende Abfall der Cortisol-Konzentration auf Werte am unteren Normbereich keine Relevanz hat. Dies wurde durch zahlreiche andere Studien belegt.

Es wird darauf hingewiesen, Etomidate nicht zu Langzeitinfusionen zu verwenden, da die Blockierung der Cortisol-Synthese über mehrere Tage tatsächlich zu ernststen Komplikationen führen könnte.

Erstmals konnte bei dieser Studie gezeigt werden, daß zentrale Analgetika die Etomidate-induzierten und streß-induzierten ACTH-Anstiege blockieren und somit eine vermehrte Cortisol-Sekretion verhindern.

==L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S==

VERWENDETE LITERATUR

1. Adam HK, Glen JB, Hoyle PA (1980) Pharmacokinetics In Laboratory Animals Of ICI 35868 - A New Anaesthetic Agent. Br J Anaesth 52:743
2. Al-Khudari D, Gordon G, Morgan M, Whitman JG (1982) Acute Cardiovascular Changes Following Disopropofol. Anaesthesia 37:1007
3. Allolio B, Stuttmann R, Leonhard U, Fischer H, Winkelmann W (1984) Adrenocortical Suppression By A Single Induction Dose Of Etomidate. KI Wochenschr 62:1014
4. Api-Biomerieux GmbH, Diagnostika und Reagenzien, 7440 Nürtingen. Testbeschreibung für RIA-hGH und Prolaktin, 125-J "COATRIA" Methode, 11-1984
5. Aun C, Major E (1984a) Haemodynamic Effects of ICI 35868 in Severe Aortic Valvular Disease. WC Anaesthesiology Manila 1984 (press)
6. Aun C (1984b) A Study of Three Doses Of ICI 35868 For Induction And Maintenance Of Anaesthesia. WC Anaesthesiology Manila 1984 (press)
7. Aun C (1984c) ICI 35868 And Fentanyl For Total Intravenous Anaesthesia. WC Anaesthesiology Manila 1984 (press)
8. Berger D, Floyd JC, Lampman RM, Fajans SS (1980) The Effect Of Adrenergic Receptor Blockade In The Exercise-Induced Rise In Pancreatic Polypeptide In Man. J Clin Endocrinol Metab 50:33
9. Bloom SR, Johnson RH, Park DH, Rennie MJ, Sulaiman WR (1978) Differences In The Metabolic And Hormonal Response To Exercise Between Racing Cyclist And Untrained Individuals. J Physiol 258:1
10. Börner U, Gips H, Boldt J, Höge B, V.Bormann B, Hempelmann G (1985) Die Wirkung Einer Einleitungs-dosis Von Etomidate, Methohexital Und Midazolam Auf Die Funktion Der NNR Vor Und Nach ACTH-Stimulation. DMW 110:750
11. Bowen D, Richardson DJ (1974) Adrenocortical Response To Major Surgery And Anaesthesia In Elderly Patients. Br J Anaesth 46:873
12. Brandenberger G, Follenius M, Wittersheim G, Salane P (1980) Pharmacatecholamines And Pituitary Adrenal Hormones Related To Mental Task Demand Under Quiet And Noisy Conditions. Biol Psychol 10:239
13. Brandenberger G, Follenius M, Hielter B, Reinhardt B, Simeoni M (1982) Studies On Pituitary Adrenal Hormones. J Clin Endocrinol Metab 54:592

14. Brandenberger G, Follenius M, Muzet A (1984) Interactions Between Spontaneous And Provoked Cortisol Secretory Episodes In Man. *J Clin Endocrinol Metab* 59:406
15. Brandt L, Frieling B, Pokar H (1984) Plasma Cortisol Und Inhalationsanästhetika. Annual Meeting of the American Society of Anaesthesiologists in New Orleans (Abstrakt)
16. Briggs LP, Dundee JW, Clarke RSJ (1981a) Some Observations With Di-isopropylphenol ICI 35868. *Br J Anaesth* 53:183
17. Briggs LP, Clarke RSJ, Dundee JW, Moore J, Bahar M, Wright PJ (1981b) Use Of Di-isopropylphenol As Main Agent For Short Procedures. *Br J Anaesth* 53:1197
18. Briggs LP, Bahar M, Beers HTB, Clarke RSJ, Dundee JW, Wright PJ, McAuley DM, O'Neill MP (1982a) Effect Of Preanaesthetic Medication On Anaesthesia With ICI 35868. *Br J Anaesth* 54:303
19. Briggs LP, Clarke RSJ, Watkins J (1982b) An Adverse Reaction To The Administration Of Disopropofol (Diprivan). *Anaesthesia* 37:2099
20. Briggs LP, White M (1985) The Effect Of Premedication On Anaesthesia With Disopropofol (Diprivan). *Postgraduate Medical Journal Supp.* 3.61:35
21. Christensen SC, Jorgensen OL, Moller N, Orskow H (1984) Characterization Of HGH Release In Response To External Heating. *Acta Endocrin* 107:295
22. Christensen SC, Jorgensen OL, Moller J, Moller N, Orskow H (1985) Body Temperature Elevation, Exercise And Serum Prolactin Concentrations. *Acta Endocrin* 109:458
23. Clarke RSJ, Johnston H, Sheridan B (1970) The Influence Of Anaesthesia And Surgery On Plasma Cortisol, Insulin And Free Fatty Acids. *Br J Anaesth* 42:295
24. Coates DP, Prys-Roberts C, Spelinka KR, Matk CR, Norley I (1985) Propofol (Diprivan) By Intravenous Infusion With Nitrous Oxide Dose Requirements And Haemodynamic Effects. *Postgraduate Medical Journal Supp.* 3; 61:76
25. Cockshott JD (1985) Propofol - Pharmacokinetics And Metabolism, An Overview. *Postgraduate Medical Journal Supp* 3; 61:45
26. Convertino VA, Kerl LC, Bernauer EM, Greenleaf JE (1981) Plasma Volume, Osmolality, Vasopressin And Renin Activity During Graded Exercise In Man. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 50:123
27. Cooper CC; Nelson DH (1962) ACTH Levels In Plasma In Preoperative And Surgically Stressed Patients. *J Clin Invest* 41:1599

28. Cummings GC, Dixon J, Kay NH, Windsor JPW, Major E, Morgan M, Sear JW, Spence AA, Stephenson DK (1984) Dose Requirements Of ICI 35868 (Propofol) In A New Formulation For Induction Of Anaesthesia. *Anaesthesia* 39:1168
29. Daniel O, Duvaldestin P, Renard C, Normand S (1986) Induction And Maintenance Of Anaesthesia With Propofol. *European Congress of Anaesthesiologists Vienna 1986* (abstract No. 462)
30. DeCoster R, Helmers JH, Neordnin H (1985) Effect Of Etomidate On Cortisol Biosynthesis: Site Of Action After Induction Of Anaesthesia. *Acta Endocrin* 110:526
31. Doenicke A (1972) Persönliche Mitteilung an die Redaktion des "Anästhesisten"
32. Doenicke A (1973) Klinisch-experimentelle Untersuchung und erster klinischer Erfahrungsbericht über ein neues intravenöses Hypnotikum. 1. Internationaler Fortbildungskurs für klinische Anästhesiologie Wien 21. - 25.5 1973
33. Doenicke A (1974a) Etomidate, A New Intravenous Hypnotic. *Acta Anaesth Belg* 3:307
34. Doenicke A, Gabany D, Lancke H, Schür K, Bulich M (1974b) Klinisches Verhalten nach drei kurzwirksamen intravenösen Hypnotika: Etomidate, Propanidid, Methohexitat. *Anästhesist* 23:108
35. Doenicke A, Kugler J, Laub M, Dittmann I, Hug P (1980) Lormetazepam zur Prämedikation bei Etomidate Narkosen verglichen mit Diazepam. In: *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, Doenicke A, Ott H (Hrsg.); Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York Bd. 133:10
36. Doenicke A, Kugler J, Suttman H, Bretz Ch, Högler H; Wörschhauser J (1981) Ausblick über weitere Entwicklungen von i.v. Hypnotika. In: *Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie*, Von Ahnefeld (Hrsg.); Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 23:309
37. Doenicke A, Suttman H, Kugler J, Duka Th (1983) Klinisch-experimentelle Anästhesie mit Diprivan (ICI 35868). *Anästhesist* 32:52
38. Doenicke A, Lorenz W, Stanworth D, Duka Th, Glen JB (1985a) Effects Of Propofol (Diprivan) On Histamin Release, Immunoglobuline Levels And Activation Of Complement In Healthy Volunteers. *Postgraduate Medical Journal Supp.* 3;61:15
39. Doenicke A, Suttman H, Müller OA, Dorow R, Duka Th, Hoeke M (1985b) Beeinflussung endokrinologischer Parameter durch Narko-Analgetika. III. Internationales Schmerzsymposium München 29.11-1.12.1985 (Abstrakt)

40. Dorow R, Doenicke A, Suttman H, Gräf KJ, Grote B, Bretz Ch, Sarafoff M, Ott H (1983) Einfluß verschiedener Narkosemethoden auf hormonelle Parameter und auf das sympathoadrenerge System. In: Doenicke A, König U (Hrsg.); Immunologie in Anästhesie und Intensivmedizin; Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1983
41. Duka Th, Höhe M, Doenicke A, Stephan U, Matussek N (1985) Is A Histaminergic Mechanism Involved In Opiate Stimulated Growth Hormone Release? Proc Br Pharmacol Soc 121:45
42. Dundee JW, McCollum JSC, Robinson P (1986) Propofol - An Overview Of Over 1500 Administrations. European Congress Of Anaesthesiology Vienna 1986 (abstract No. 785)
43. Duthie DJR, Fraser R, Nimmo WS (1985) Effect Of Induction Of Anaesthesia With Etomidate On Corticosteroid Synthesis In Man. Br J Anaesth 57:156
44. Engelhardt D, Doenicke A, Suttman H, Küpper FJ, Braun S, Müller OA (1984) Der Einfluß von Thiopental und Etomidate auf ACTH und Cortisolspiegel im Serum. Anästhesist 33:583
45. Fahmy NR, Alkouli HM, Sunder N, Smith D, Kelley MM (1986) Diprivan - A New I.V. Induction Agent, A Comparison With Thiopental. European Congress of Anaesthesiology Vienna 1986 (abstract No. 786)
46. Fellows IW, Bastow MD, Byrne AJ, Allison SP (1983) Adrenocortical Suppression In Multiple Injured Patients. A Complication Of Etomidate Treatment. Br Med J 28:1835
47. Fragen RJ, DeGrood PM, Robertson EN, Booij LHDJ, Oinl JF (1982) Effect Of Premedication On Diprivan Induction. Br J Anaesth 54:913
48. Fragen RJ (1984a) Effects Of Premedication On Induction And Anaesthesia With ICI 35868 (Diprivan). WC Anaesthesiology Manila (press)
49. Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A, Avram MJ (1984b) Effect Of Etomidate On Hormonal Response To Surgical Stress. Anaesthesiology 61:652
50. Fragen RJ, Molteni A, Weiss H (1986) A Comparative Study Of The Adrenocortical Effects Of Propofol, Thiopental And Etomidate In Man. European CongressOf Anaesthesiology Vienna 1986 (abstract No. 460)
51. Galbo H (1981) Endocrinology And Metabolism In Exercise. Int J Sports Med 2:203
52. Galbo H (1983) Hormonal And Metabolic Adaption To Exercise. In: Galbo H (Hrsg.); Thieme Verlag Stuttgart-New York, pp. 40

53. Gallagher TF, Yoshida K, Roffwong HD, Fujushima DK, Weitzman ED, Hellman L (1973) ACTH And Cortisol Secretory Pattern In Man. *J Clin Endocrinol Metab* 36:1058
54. Gann DS, Lilly MP (1984) The Endocrine Response To Injury. *Prog Crit Care Med* 1:15
55. Gauss A, Fösel Th, Altemeyer KH, Heinrich H (1986) Häodynamische Veränderungen während der Einleitung einer Intubationsnarkose - ein Vergleich zwischen Diprivan und Thiopental. *European Congress of Anaesthesiology Vienna 1986* (abstract No. 457)
56. Glen JB, Hunter SC (1984) Pharmacology Of An Emulsion Formulation Of ICI 35868. *Br J Anaesth* 56:617
57. Goldman J, Wajckenberg BL, Liberman B, Nery M, Achando S, Germek OA (1985) Contrast Analysis For The Evaluation Of The Circadian Rhythms Of Plasma Cortisol, Androstenedione And Testosterone In Normal Men And Possible Influence Of Meals. *J Clin Endocrinol Metab* 60:164
58. Gooding JM, Corrsen G (1976) Etomidate - An Ultrashort Acting Nonbarbiturate Agent For Anaesthesia Induction. *Anaesthesia And Analgesia - Current Researches* 55(2):286
59. Goodman NW, Carter JA, Black AMS (1985) Some Ventilatory Effects Of Propofol (Diprivan) As A Sole Anaesthetic Agent. *Postgraduate Medical Journal Supp* 3;61:21
60. Gordon LN, Han KS, Stone GS, Frantz AG (1972) Human Prolactin And Growth Hormone Release During Surgery And Other Conditions Of Stress. *J Clin Endocrinol Metab* 35:840
61. Grounds RM, Morgan M, Lumley L (1985a) Some Studies On The Properties Of I.V. Anaesthetic Propofol (Diprivan) - A Review. *Postgraduate Medical Journal Supp* 3;61:90
62. Grounds RM, Twigley AJ, Carli F, Whitwam JG, Morgan M (1985b) The Haemodynamic Effects Of I.V. Induction. Comparison Of The Effects Of Thiopentone And Propofol. *Anaesthesia* 40:735
63. Grounds RM, Taylor MB, Mulroney PP, Morgan M (1986) Respiratory Changes Following I.V. Induction Of Anaesthesia. A Comparison Between Thiopentone And Propofol *European Congress of Anaesthesiology Vienna 1985*

64. Guezenec OY, Defer G, Cazorla G, Sabathier C, Lhoste F (1986) Plasma Renin Activity, Aldosterone And Catecholamine Levels When Swimming And Running. *Eur J Appl Physiol* 54:632
65. Halter JB, Pflug AE, Perte D (1977) Mechanism Of Plasma Catecholamines Increasing During Surgical Stress In Man. *J Clin Endocrinol Metab* 45:936
66. Hellman L, Nakada F, Curti J, Weitzman E, Kream J, Roffwarg H, Ellman S, Fukushima D, Gallagher TF (1970) Cortisol Is Secreted Episodically In Man. *J Clin Endocrinol Metab* 30:411
67. Henriksson BA, Carlsson P, Hallen B, Hägerdal M, Lundberg P, Ponten J (1985) Propofol (Diprivan) Versus Thiopentone In Nitrous Oxide/Oxygen Anaesthesia For Short Gynaecological Procedures. *Postgraduate Medical Journal Supp.* 3; 61:102
68. Hermus ARMM, Preters GFMM, Smals AGH, Benraad ThJ, Kloppenborg PWC (1984) Plasma Adrenocorticotropin, Cortisol And Aldosterone Responses To CRF Modulatory Effect Of Basal Cortisol Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 58:187
69. Höhe M, Duka Th, Doenicke A, Matussek N (1985) Dose-dependant Influence Of Fentanyl On Prolactin, HGH And Mood. *Neuropeptides* 5:261
70. Honda Y (1969) Growth Hormone Secretion During Nocturnal Sleep In Normal Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 29:20
71. Hunter SJ, Spencer I, McLaren CAB (1985) Propofol (Diprivan) Induction And Maintenance Of Anaesthesia. *Postgraduate Medical Journal Supp.* 3; 61:101
72. Jones DF (1982) Recovery From Day-case Anaesthesia. Comparison Of A Furtherfour Techniques Including Use Of The New Induction Agent Diprivan. *Br J Anaesth* 54:629
73. Karacan I, Rosenbloom AW, Williams RL, Finley WW, Hurschi CJ (1971) Slow Wave Sleep Deprivation In Relation To Plasma GH Concentration. *Behav Neuropsychiatry* 2:11
74. Kay B, Stephenson DK (1980) ICI 35868 (Diprivan) - A New Intravenous Anaesthetic. *Anaesthesia* 35:1182
75. Kay B, Stephenson DK (1981) DoseResponse Relationship For Disoprofol (ICI 35868). *Anaesthesia* 36:863
76. Kay B (1984) Induction And Maintenance Of Anaesthesia Using ICI 35868 (Diprivan). *WC Anaesthesiology Manila* 1984
77. Kay NH, Uppington J, Sear JW, Douglas EJ, Cockshott ID (1985a) Pharmacokinetics Of Propofol (Diprivan) As An Intravenous Agent. *Postgraduate Medical Journal Supp.* 3; 61:55

78. Kay NH, Uppington J, Sear JW, Allen MC (1985b) Use Of An Emulsion Formulation Of ICI 35868 (Propofol) For The Induction And Maintenance Of Anaesthesia. *Br J Anaesth* 57:736
79. Knoll E, Müller FW, Ratge FW, Bauersfeld W, Wisser H (1984) Influence Of Food Intake On Concentration Of Plasma Catecholamines And Cortisol. *J Clin Chem Clin Biochem* 22:597
80. Kotchen TA, Hartley LH, Rice TW, Mongey EH, Jones LRG, Mason JW (1971) Renin, Norepinephrin And Epinephrin Responses To Graded Exercise. *J Appl Physiol* 31: 178
81. Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP (1971) Characterization Of The Normal Temporal Pattern Of Plasma Corticosteroid Levels. *J Clin Endocr* 32:266
82. Krieger DT, Allen W (1975) Relationship Of Bioassayable And Immunoassayable Plasma Cortisol And ACTH Concentrations In Normal Subjects And In Patients With Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 40:675
83. Lanz E, Sinterhauf K, Müller T, Bregenzer M (1979) Enfluran Narkose und Plasma Cortisol. *Anästhesist* 28:111
84. Ledingham IMCA, Watt J (1983) Influence Of Sedation On Mortality In Multiple Trauma Patients. *Lancet* pp. 1270
85. Lines JG, Loder RE, Million RA (1971) Plasma Cortisol Response During Neurosurgical And Abdominal Operations. *Br J Anaesth* 43:1136
86. Lommer D, Distler A, Nast HP, Sinterhauf K, Walter W, Wolff HP (1976) Tagesprofile von Plasma Aldosteron, -cortisol, -renin, Angiotensin und Angiotensinasen bei normalen Personen. *Klin Wochenschr* 54:123
87. Longnecker DE (1984) Stressfree - To Be Or Not To Be? *Anaesthesiology* 61:643
88. MacKenzie M, Grant IS (1985a) Comparison Of Propofol With Methohexitone In The Provision Of Anaesthesia For Surgery Under Regional Blockade. *Br J Anaesth* 57:1167
89. MacKenzie M, Grant IS (1985b) Propofol (Diprivan) For Continuous Intravenous Anaesthesia - A Comparison With Methohexitone. *Postgraduate Medical Journal Supp.* 3; 61: 70
90. Major E, Verniquet AJW, Waddell TK, Savege TM, Hofler DE, Aveling W (1981) A Study Of Three Doses Of ICI 35868 For Induction And Maintenance Of Anaesthesia. *Br J Anaesth* 53:267
91. Major E, Windsor JPW, Morgan M, Dixon J, Sear JW, Kay NH, Spence AA, Cummings GS, Stephenson K (1984) A Multicentre Study To Determine The Generally Effective Dose Of Diprivan (ICI 35868) In A New Emulsion Formulation. *WC Anaesthesiology Manila 1984*

92. Mattila MAK, Koski EMJ (1985) Venous Sequelae After Intravenous Propofol (Diprivan) - A Comparison With Methohexitone In Short Anaesthesia. Postgraduate Medical Journal Supp. 3; 61: 162
93. McCollum JSC, Dundee JW, Halliday NJ, Clarke RSJ (1985) Dose Response Studies With Propofol (Diprivan) In Unpremedicated Patients. Postgraduate Medical Journal Supp. 3; 61: 85
94. Melloni C, Martinelli K (1986) Diprivan In A Continuous Infusion For Body Surface Surgery. European Congress of Anaesthesiology Vienna 1986; ICI-Industrieforum
95. Möller JW, Krantz T, Wandall E, Kehlet H (1985) Effect Of Alfentanyl Anaesthesia On The Adrenocortical And Hypergaemic Response To Abdominal Surgery. Br J Anaesth 57:591
96. Moore RA, Allen MC, Wood PJ, Rees LH, Sear JW (1985) Perioperative Endocrine Effects Of Etomidate. Anaesthesia 40:124
97. Morgan M (1984) Suitability Of ICI 35868 As An Intravenous Induction Agent. WC Anaesthesiology Manila 1984
98. Müller OAM, Fink R, Baur X, Ehbauer M, Madler M, Scriba PC (1978) ACTH In Plasma; Extraktion und Bestimmung. GIT-Labormedizin 2:117
99. Newsome HH, Rose JC (1971) The Response Of Human Adrenocorticotropin Hormone And Growth Hormone To Surgical Stress. J Clin Endocrinol Metab 33:481
100. Nightingdale P, Healy TEJ, Hargreaves J, McGuinness K, Kay B (1984) Propofol In Emulsion Form: Induction Characteristics And Venous Sequelae. Br J Anaesth 56:808
101. O'Callaghan AC, Normandale JP, Grundy EM, Lumley J, Morgan M (1982) Continuous Intravenous Infusion Of Propofol (ICI 35868). Anaesthesia 37 : 295
102. Opstad PK, Oktedalen O, Aakvaag A, Fonnum F, Lund PK (1985) Plasma Renin Activity And Serum Aldosterone During Prolonged Physical Stress Eur J Appl Physiol 54:1
103. Oyama T (1980) Influence Of Anaesthesia On The Endocrine System. In: Oyama T (Hrsg.) Anaesthesiology And Intensive Care Medicine; Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, pp. 32
104. Parker DC, Sassin JF, Mace JW, Gothin RW, Rossman LG (1969) HGH-Release During Sleep - Electroencephalic Correlation. J Clin Endocrinol Metab 29:871
105. Parker DC, Rossman LG (1972) Physiology Of HGH-Release In Sleep. Excerpta Med Int Congr 273:655

106. Patrick MR, Blair IR, Feneck RO, Sebel PS (1985) A Comparison Of The Haemodynamic Effects Of Propofol (Diprivan) And Thiopentone In Patients With Coronary Artery Disease. Postgraduate Medical Journal Supp.3; 61:23
107. Plumpton FS, Besser GM, Cole PW (1969) Corticosteroid Treatment And Surgery In An Investigation Of The Indication For Steroid Cover. Anaesthesia 24:3
108. Prys-Roberts C, Davies JE, Caberly RK, Goodman NW (1983) Haemodynamic Effects Of Infusion Of Di-isopropylphenol (ICI 35868) During Nitrous Oxide Anaesthesia In Man. Br J Anaesth 55:105
109. Prys-Roberts C (1984) Cardiovascular And Ventilatory Effects Of Intravenous Anaesthetics. In: Sear JW (Hrsg.) Clinics in Anaesthesiology VOL 2; No. 1, Saunders Company London
110. Quigley ME, Yen SSC (1979) Response To A Letter About Prolaktin Secretion. J Clin Endocrinol Metab 52:1043
111. Riegler R, Neumarkj, Spiss Ch, Draxler V (1986) Vorläufige klinische Erfahrungen mit Propofol (Diprivan) in Kurznarkosen. In: Doenicke A, Ott H (Hrsg.) Anästhesiologie und Intensivmedizin; Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York , pp. 112
112. Robinson FD (1985) Propofol (Diprivan) By Intermittent Bolus With Nitrous Oxide/Oxygen Anaesthesia For Body Surface Operations. Postgraduate Medical Journal Supp. 3; 61:116
113. Rolly G (1984a) The Influence Of The Rate Of Injection. Characteristics Of ICI 35868 In An Emulsion Formulation. WC Anaesthesiology Manila 1984
114. Rolly G, Versichelen L, Zubair NA (1984b) Use Of Diprivan (ICI 35868) As An Anaesthetic Agent. WC of Anaesthesiology Manila 1984
115. Rolly G, Versichelen L, Herregods L (1985a) Cumulative Experience With Propofol (Diprivan) As An Agent For The Induction And Maintenance Of Anaesthesia. Postgraduate Medical Journal Supp. 3;61:96
116. Rolly G, Versichelen L, Huygue L, Mungroop H (1985b) Effect Of The Speed Of Injection On Induction Of Anaesthesia Using Propofol. Br J Anaesth 57:743
117. Rutter DV, Morgan M, Lumley J, Owen R (1980) ICI 35868 (Diprivan) A New Anaesthetic Induction Agent. Anaesthesia 35:1188
118. Sachs L (1985) Angewandte Statistik (4. Auflage) Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York

119. Schüttler J, Stöckel H, Schwilden H (1985) Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Modelling Of Propofol (Diprivan) In Volunteers And Surgical Patients. Postgraduate Medical Journal Supp. 3; 61:53
120. Seitz W, Luebke N, Bechstein W, Fritz K, Kirchner E (1986) A Comparison Of 2 Types Of Anaesthesia On The Endocrine And Metabolic Responses To Anaesthesia And Surgery. Eur J Anaesthesiol 3:283
121. Selye H (1950) Stress. Montreal Acta
122. Shepard RJ, Sidney KH (1975) Effects Of Physical Exercise On Plasma GH And Cortisol Levels In Human Subjects. Exercise Sport Sci Rev 3:1
123. Sherman B, Whysham C, Pfohl B (1985) Age Related Changes In The Circadian Rhythm Of Plasma Cortisol In Man. J Clin Endocrinol Metab 61:439
124. Slag MF, Ahmed M, Gannon MC, Nuttall FQ (1981) Meal Stimulation Of Cortisol Secretion: A Protein Induced Effect. Metabolism 30:1104
125. Smith JH, Robinson S, Pearoy M (1952) Renal Response To Exercise, Heat And Dehydration. J Appl Physiol 4:659
126. Stanley Th, Berman L, Green O, Robertson D (1980) Plasma Catecholamine And Cortisol Responses To Fentanyl Oxygen Anaesthesia For Coronary Artery Operations. Anaesthesiology 53:250
127. Stark RD, Binks SM, Dutka VN, O'Connor KM, Arnstein MJA, Glen JB (1985) A Review Of The Safety And Tolerance Of Propofol (Diprivan) Postgraduate Medical Journal Supp. 3; 61:152
128. Sung YF, Weinstein MS, Biddle MR (1986) Comparison Of Diprivan And Thiopental As Intravenous Induction Agents. European Congress of Anaesthesiology Vienna 1986 (abstract. No.459)
129. Suttman H, Doenicke A, Müller OA, Andrian C von (1986a) Der Einfluß von Etomidate und Morphin auf die streßinduzierte Freisetzung von ACTH und Cortisol. II. Internationales Sertürner Symposium Einbeck . Springer Verlag Berlin-Heidelberg. New York (in Press)
130. Suttman H, Doenicke A, Lorenz W, Ennis M, Müller OA, Dorow R, Ackenheil M (1986b) Is Perioperative Stress A real Surgical Phenomenon Or A Merely Drug-induce Effect? Theor Surg 1:119
131. Sutton J, Lazarus L (1976) Growth Hormone In Exercise, Comparison Of Physiological And Pharmacological Stimuli. J Appl Physiol 41:523
132. Takeda R, Hiyamori I, Ikeda M, Koshida H, Torkeda Y, Yasuhara S, Morise T, Takimoto H (1984) Circadian Rhythm Of Plasma Aldosterone And Time-dependant Alterations Of Aldosterone Regulators. J Steroid Biochem 20:321

133. Tamaka K, Nicholson WE, Orth DE (1978) Diurnal Rhythm And Disappearance Time Of Endogenous Plasma Immunoreactive Beta MSH And ACTH In Man. *J Clin Endocrinol Metab* 46:883
134. Thoren L (1974) General Metabolic Responses To Trauma , Including Pain Influence. *Acta Anaesthesiol Scand (supp)* 55:9
135. Touitou Y, Sulon J, Bogdan A, Touitou C, Reinberg A, Beck H, Sodey J, Ponsart ED, VanCauwenberger H (1982) Adrenal Circadian System In Young And Elderly Human Subjects: A Comparative Study. *J Endocr* 93:201
136. Traynor C, Hall GM (1981) Endocrine And Metabolic Response During Surgery: Anaesthetic Complications. *Br J Anaesth* 53:153
137. Ulsamer B, Doenicke A, Laschat M (1986) Propofol (Diprivan) im Vergleich zu Etomidate in der Narkoseeinleitung. *Anästhesist*
138. Uppington J, Kay N, Sear JW (1985) Propofol (Diprivan) As A Supplement Of Nitrous Oxide/Oxygen For Maintenance Of Anaesthesia. *Postgraduate Medical Journal Supp.* 3; 61:80
139. Valanne J, Korttila K (1985) Comparison Of Methohexitone And Propofol (Diprivan) For Induction Of Enfluran Anaesthesia In Outpatients. *Postgraduate Medical Journal Supp.* 3; 61:138
140. VanAken H, Meinshausen E, Mölemann M, Brüssel Th, Heinecke A (1986) Haemodynamic Effects Of Anaesthesia Induction With Diprivan. *European Congress of Anaesthesiology Vienna 1986 (abstract No. 787)*
141. VanCauter E, Honinckx E (1985) Pulsatility Of Pituitary Hormones. *Experimental Brain Research Supp.* 12; pp. 41
142. Verde G, Vendi GA (1986) Anaesthetic Characteristics Of Propofol For Induction And Maintenance Of Anaesthesia. *European Congress of Anaesthesiology Vienna 1986 (abstract No. 749)*
143. Wagner RL, White PF (1984) Etomidate Inhibits Adrenocortical Function In Surgical Patients. *Anaesthesiology* 61:647
144. Weitzman ED, Fukushima DK, Nogerich C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L (1971) 24-Hour-Pattern Of The Episodic Secretion Of Cortisol In Normal Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 33:14
145. Weitzman ED (1975) Neuroendocrine Pattern Of Secretion During The Sleep-Wake Cycle In Man. *Progr Brain Res* 42:93
146. Weitzman ED (1976) Circadian Rhythms And Episodic Hormone Secretion In Man. *J Clin Endocrinol Metab* 44:225
147. Weitzman ED, Zimmerman C, Czeisler CA, Rouda J (1983) Cortisol Secretion Is Inhibited During Sleep In Normal Men. *J Clin Endocrinol Metab* 56:352

148. Wells J (1984) Diprivan, Etomidate And Methohexitone In Day-case Anaesthesia. WC of Anaesthesiology Manila 1984
149. Wolf JP, Nguyen NU, Dumoulin G, Berthelay S (1986) Plasma Renin And Aldosterone Changes During 20 Minutes Moderate Exercise. Eur J Appl Physiol 54:602
150. Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ, Meisters M, Kowanski AA (1985) The Influence Of Age On The 24-Hour Integrated Concentration Of GH In Normal Individuals. J Clin Endocrinol Metab 60:513

A N H A N G

Studie I

Studie II

Messzeitblöcke für die statistische Analyse der HORMONE

Messzeit 1 : Mittelwert der Messpunkte: -30´ , -1´
Messzeit 2 : Mittelwert der Messpunkte: 30´ , 60´ , 90´
Messzeit 3 : Mittelwert der Messpunkte: 105´ , 120´ (Belastung)
Messzeit 4 : Mittelwert der Messpunkte: 150´ , 180´ , 240´ , 300´ , 360´
Messzeit 5 : Mittelwert der Messpunkte: 390´ , 420´ (Belastung)
Messzeit 6 : 24 Stunden Wert

Messzeitblöcke für die statistische Analyse der VITALFUNKTIONEN

RUHEGRUPPEN

Messzeit 1 : Mittelwerte bis zur Einleitung (bis Messpunkt 0´)
Messzeit 2 : Mittelwerte bis zur 10. Minute nach Einleitung
Messzeit 3 : Mittelwerte bis zur 90. Minute nach Einleitung
Messzeit 4 : Mittelwerte bis zur 360. Minute nach Einleitung
Messzeit 5 : Mittelwerte bis zur 420. Minute nach Einleitung

BELASTUNGSGRUPPEN

Messzeit 1 : Mittelwerte bis zur Einleitung (bis Messpunkt 0´)
Messzeit 2 : Mittelwerte bis zur 10. Minute nach Einleitung
Messzeit 3 : Mittelwerte bis zur 95. Minute nach Einleitung (vor B.)
Messzeit 4 : Mittelwerte während Ergometerbelastung von 95´ bis 105´
Messzeit 5 : 110´- Wert, zwischen den Belastungszonen
Messzeit 6 : Mittelwerte während Ergometerbelastung von 110´ bis 120´
Messzeit 7 : Mittelwerte nach der Belastung , von 120´ bis 360´
Messzeit 8 : Mittelwerte während Ergometerbelastung von 370´ bis 390´
Messzeit 9 : Mittelwerte nach der Belastung bis zum Versuchsende

ANHANG Studie I

Messblockdaten der Vitalfunktionen (Mittelwert, Standardabweichung, Statistik)

Ruhegruppen

Propofol (n=6) Placebo

Propofol (n=6)

Placebo (n=6)

Signifikanz

RUHEGRUPPENsystolischer Blutdruck

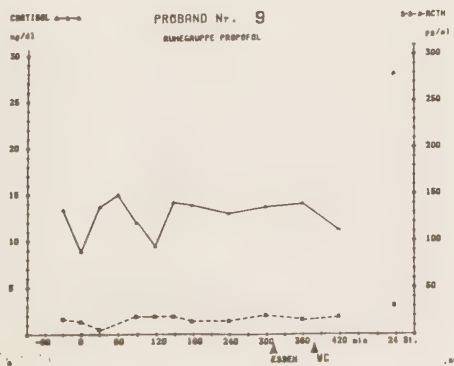
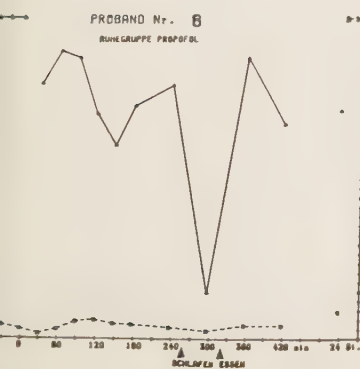
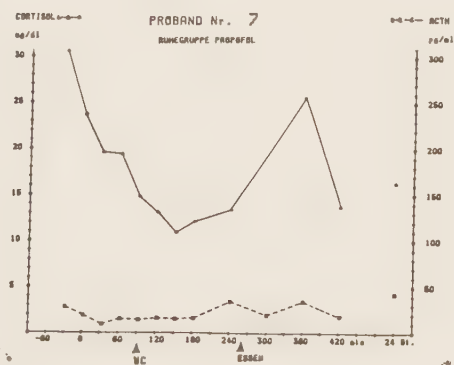
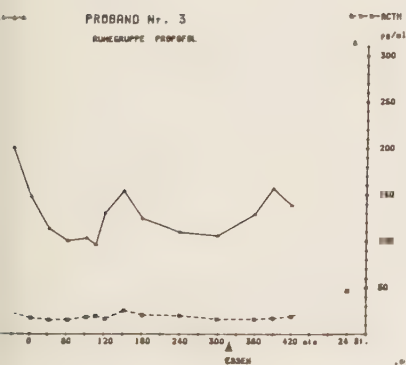
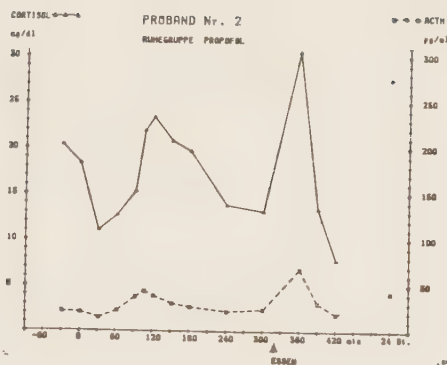
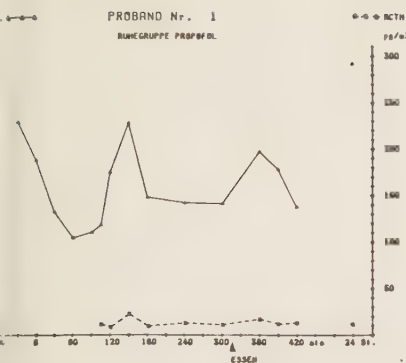
MZ 1	118	+	16,6	116	+	10,6	
MZ 2	** 111	+	18,8	115	+	13,3	
MZ 3	** 112	+	20,7	117	+	14,3	
MZ 4	118	+	20,5 *	117	+	13,4	
MZ 5	127	+	17,6	117	+	16,3	

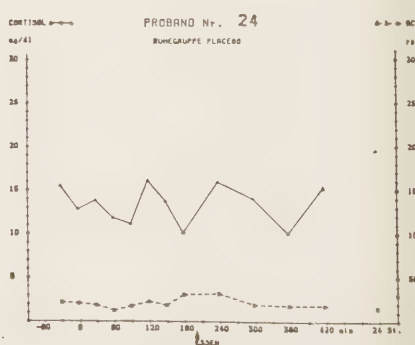
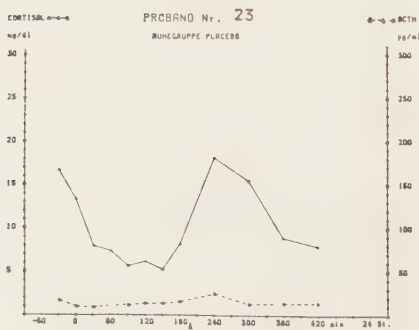
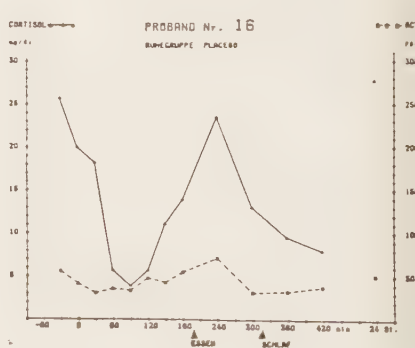
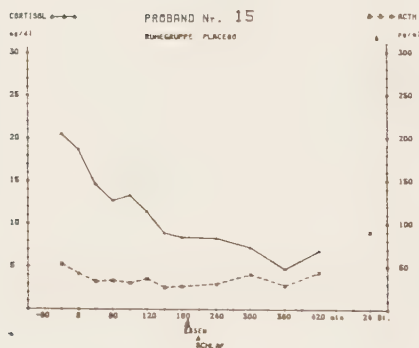
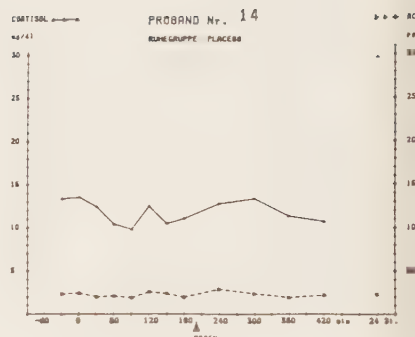
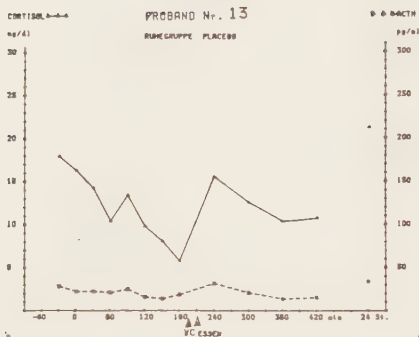
diastolischer Blutdruck

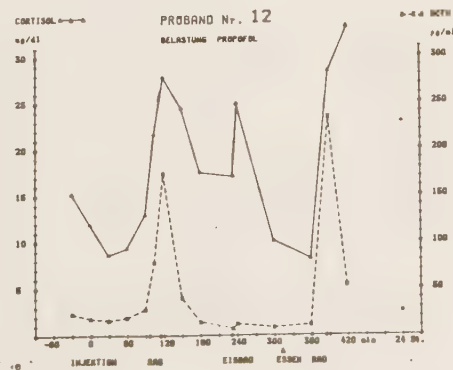
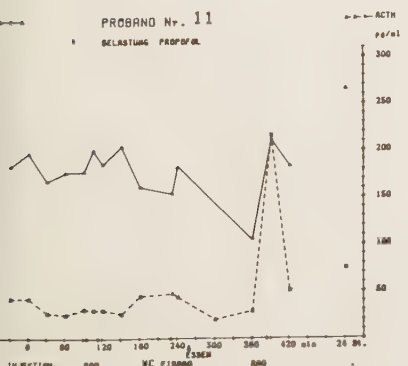
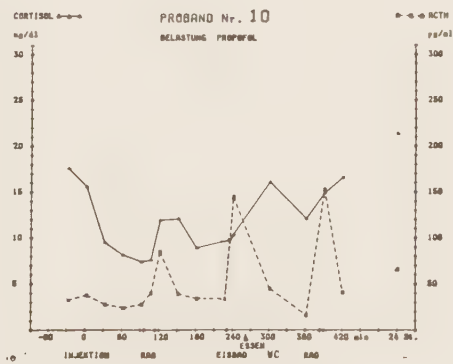
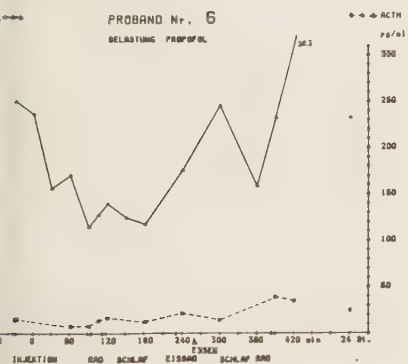
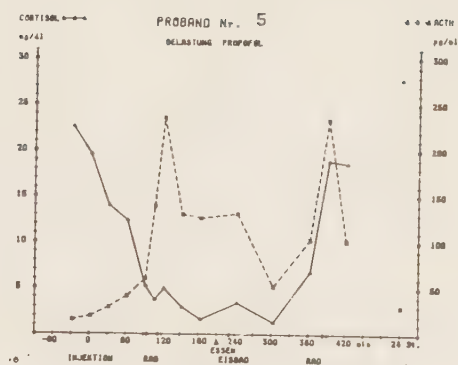
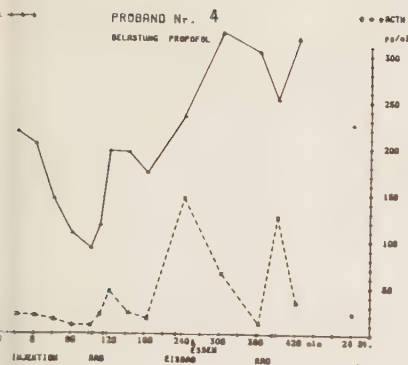
MZ 1	70	+	9,1	73	+	8,6	
MZ 2	** 60	+	8,3	69	+	7,7	
MZ 3	** 64	+	9,0	* 69	+	10,1	+
MZ 4	68	+	11,2	71	+	9,0	
MZ 5	69	+	6,2	66	+	12,3	

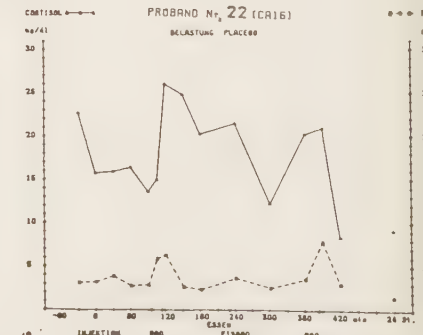
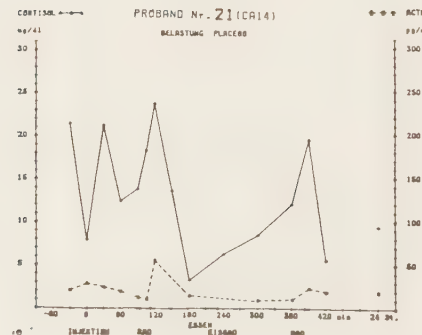
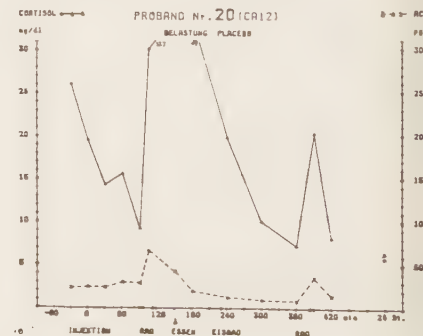
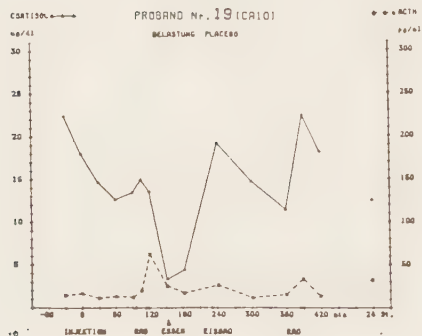
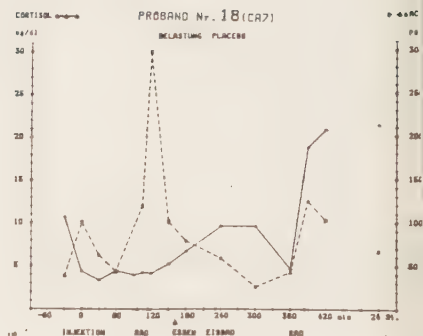
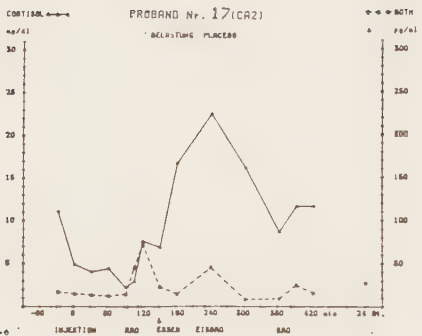
Herzfrequenzen

MZ 1	66	+	7,9	62	+	7,4	
MZ 2	66	+	5,8	63	+	11,0	
MZ 3	** 57	+	5,9	61	+	11,1	
MZ 4	61	+	7,5 *	63	+	8,5	
MZ 5	69	+	8,7 **	69	+	13,0	









TABELLE

Spalte a : Patienten nach ETOMIDATE

Spalte b : Patienten nach PROPOFOL

OP Schlüssel: 1= Handchirurgie
 2= kleine Exzisionen (Lymphknoten, Ganglion etc.)
 3= Metallentfernungen
 4= intraabdominelle Operationen

(a)				(b)			
Pat.	Alter	Dauer	Eingriff	Pat.	Alter	Dauer	Eingriff
1	59	43	1	2	25	40	1
3	37	45	1	4	44	42	1
6	22	50	1	5	33	20	3
7	22	83	2	8	16	20	3
9	48	17	2	11	41	105	1
10	19	105	1	12	42	181	4
13	44	45	1	14	32	85	1
15	45	38	2	16	44	33	1
17	55	75	4	18	46	45	1
19	65	35	4	20	48	35	2
21	36	63	1	23	31	25	1
22	41	80	1	24	56	60	1
mean	41.083	56.583		mean	38.166	57.583	
max	65	105		max	56	181	
min	19	17		min	16	20	
range	46	88		range	40	161	

Propofol - Cortisol ($\mu\text{g dl}$)

PATIENTEN OHNE ANALGETIKA

Time min	-30	-1	60	90	120	150	180	240	300	360
pat.-no:										
2	53.1	0	46.1	0	41.3	34.7	32.9	28.1	33.9	29
5	12.7	7.7	26.5	21.9	26.6	19.6	16.7	11.0	12.3	19.5
8	27.4	28.7	14.1	4.4	6.9	10.8	27.9	31.7	23	31.4
16	10.5	16.7	14.8	23.6	24.6	23.5	24.9	21.1	8.3	1.1
20	18.7	14.4	14.9	9.9	19.7	23.6	26.9	26	14.6	8.7
23	32.7	34.3	9.6	20.8	12.2	12.4	7.6	13.6	10.6	18.9
Mean	25.85	20.4	21	16.12	22.38	20.76	22.81	21.9	17.1	18.1
SD	15.82	10.9	13.5	8.47	12.27	8.72	9.1	8.24	9.65	11.6

PATIENTEN MIT ANALGETIKA

Time. min	-30	-1	60	90	120	150	180	240	300	360
pat.-no:										
4	13.5	11.8	22.6	21.5	25.9	23.5	19.1	7.5	3.5	4.2
11	0	6.1	8.7	13.4	12.2	8.7	6.6	5.9	12.4	14.4
12	15.3	9.4	19.9	24.3	12.6	12.1	12.9	5.2	12.2	22.9
14	11.2	1.2	7.3	20.7	18.9	12.8	15.9	11.1	1.1	12.3
18	16.8	26.9	15.7	42.4	34.6	13.7	17.8	18.8	13.6	32.5
24	22.1	27.8	17.1	15.2	24.4	29.2	23.3	18.4	15.2	15.1
Mean	15.78	13.9	15.2	22.91	21.43	16.67	15.9	11.15	9.7	16.9
SD	4.10	11.0	6.1	10.37	8.62	7.9	5.7	6.12	5.85	9.7

Time min	-30	-1	60	90	120	150	180	240	300	360
pat.-no:										
2	78	0	58	0	54	26	0	0	32	21
5	103	93	41	25	24	17	11	16	18	33
8	59	88	23	126	122	75	0	0	87	41
16	19	24	0	40	43	20	16	14	19	13
20	24	23	23	15	32	52	50	32	37	18
23	37	28	9	23	16	17	15	14	20	23
Mean	53.3	51.2	30.8	45.8	48.5	34.5	23	19	35.5	24.83
SD	32.9	36	19.0	45.7	38.4	23.8	18	8.72	26.4	10.32

PATIENTEN MIT ANALGETIKA

Time min	-30	-1	60	90	120	150	180	240	300	360
pat.-no:										
4	96	73	21	50	118	20	10	6	6	25
11	80	55	7	150	234	60	60	59	49	11
12	34	95	294	228	102	258	234	26	276	12
14	82	80	10	475	291	96	45	74	99	49
18	38	29	15	63	38	23	13	8	9	24
24	66	60	13	19	52	33	16	18	18	22
Mean	66	65.3	60	164	139	82	63	31.8	76.2	23.83
SD	25	22.8	115	170	101	91	86	28.2	104	13.73

Etomidate - Cortisol ($\mu\text{g dl}^{-1}$)

ROHDATEN: ETOMIDATE -CORTISOL ($\mu\text{g/dl}^{-1}$)

PATIENTEN OHNE ANALGETIKA POSTOPERATIV

Time min	-30	-1	60	90	120	150	180	240	300	360
pät.-no:										
1	30.6	0	19.3	16.6	16.9	15	12.5	12.7	15.9	19.9
6	47.8	43.9	27.3	25.5	4	3.9	3.3	11.6	10.5	9.2
7	8.2	5.6	3	2.2	3	3.1	2.2	2.4	3.7	17.9
9	39.3	32.7	33.6	44.5	40.7	44.6	0	32	3.2	0
15	17.9	19.2	13.5	5.1	10.8	11	12.1	23.8	18.4	13.2
19	15.8	17.9	10.8	12.7	10.2	8.7	7.1	12.7	12.9	19.9
Mean	26.6	23.86	17.92	17.77	14.26	14.38	7.44	15.87	10.77	16.02
SD	15.22	14.75	11.21	15.52	13.90	15.45	4.79	10.42	6.27	4.7

PATIENTEN MIT ANALGETIKA

Time min	-30	-1	60	90	120	150	180	240	300	360
pät.-no:										
3	40.8	32.8	19.6	17.3	15.3	13.8	3.7	2.9	0	1.8
10	0	19.1	20.4	11.4	7.7	7.4	8.9	9.4	7	6.3
13	13.1	12.8	17.9	11.8	2.3	16.3	24.4	16.7	8.9	13.1
17	22.4	17.2	10.4	10.4	0	11	10.6	16.2	19.8	20.7
21	30.7	25.9	17.3	17.5	18.1	17.7	17.1	21.8	14.6	23.8
22	31.6	21.9	21.2	16.9	19.9	16.1	14.5	9.9	13.8	25.2
Mean	27.72	21.62	17.8	14.22	12.66	13.72	13.2	12.82	12.82	15.15
SD	10.45	7.03	3.91	3.34	7.43	3.89	7.18	6.72	5.05	9.66

Etonidate - ACTH (pg ml^{-1})

PATIENTEN OHNE ANALGETIKA

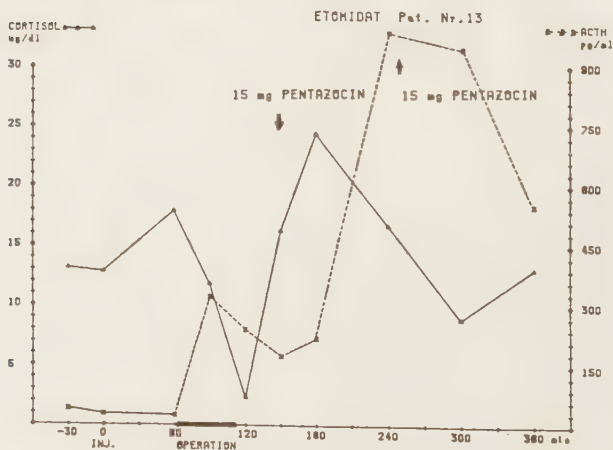
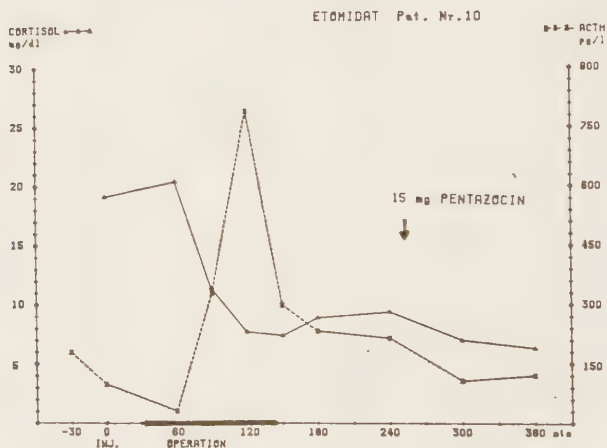
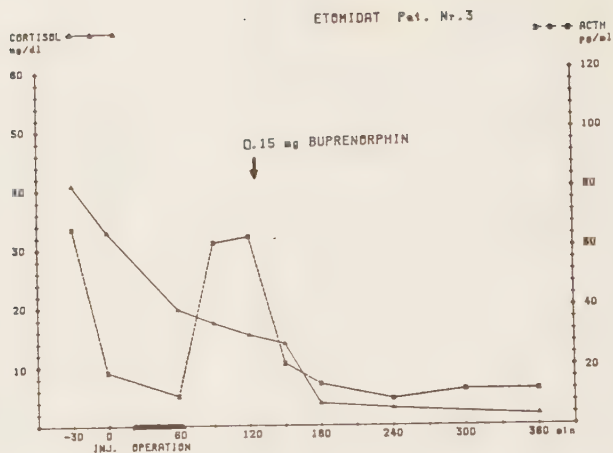
Time min	-30	-1	60	90	120	150	180	240	300	360
pat.-no:										
1	0	0	0	12	33	22	26	68	114	0
6	40	36	8	6	28	48	39	72	94	96
7	42	25	6	30	44	90	70	94	107	49
9	62	63	165	32	29	40	42	76	77	77
15	41	26	109	245	230	96	96	186	158	68
19	43	26	55	252	120	110	113	208	202	202
Mean	45.6	35.2	68.6	96.2	80.7	67.7	64.3	117.3	125.3	98.4
SD	9.2	16.2	68.3	118	81.1	35.6	34.7	62.7	46.3	60.3

- 121 -

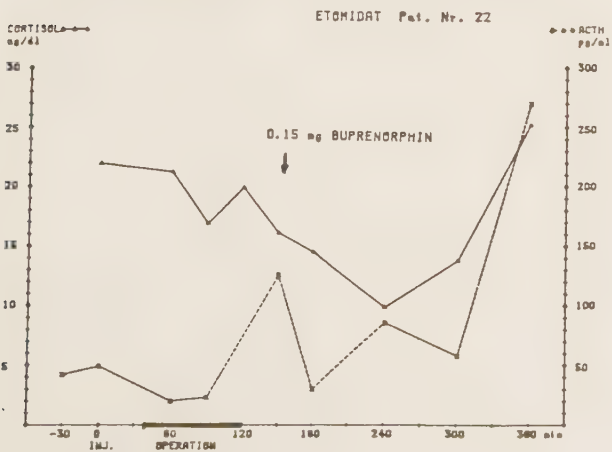
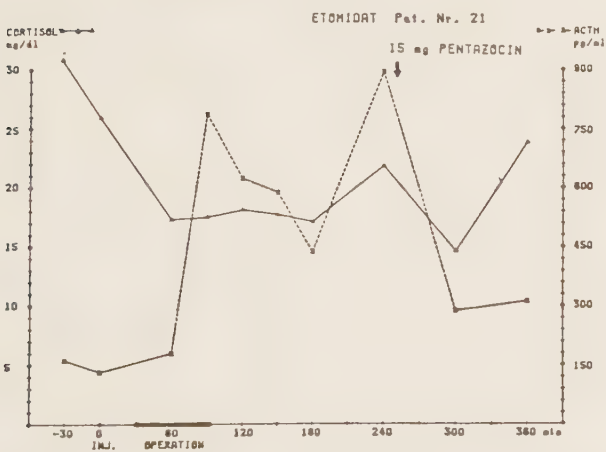
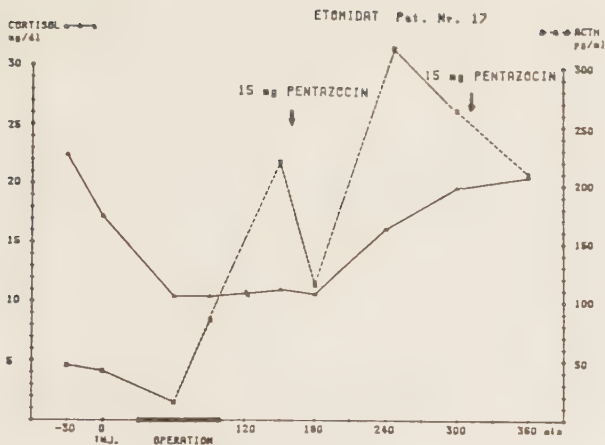
PATIENTEN MIT ANALGETIKA

Time min	-30	-1	60	90	120	150	180	240	300	360
pat.-no:										
3	67	18	10	62	64	21	14	9	12	12
10	180	99	31	330	792	300	234	216	108	121
13	40	27	24	322	240	174	218	989	942	552
17	46	41	10	84	0	219	114	216	264	210
21	162	132	180	540	624	588	438	468	288	312
22	42	49	20	23	0	78	30	86	58	270
Mean	89.5	61	45.8	226	430	230	174	330.7	278.7	246.2
SD	64.1	44.7	66.2	203	336	201.5	158.2	358.3	343.3	184.5

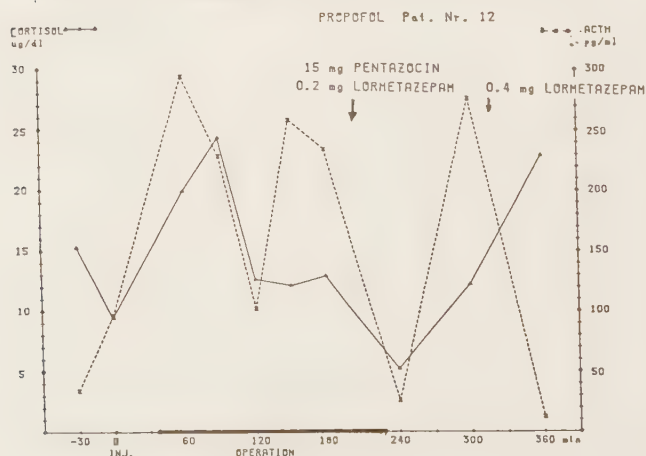
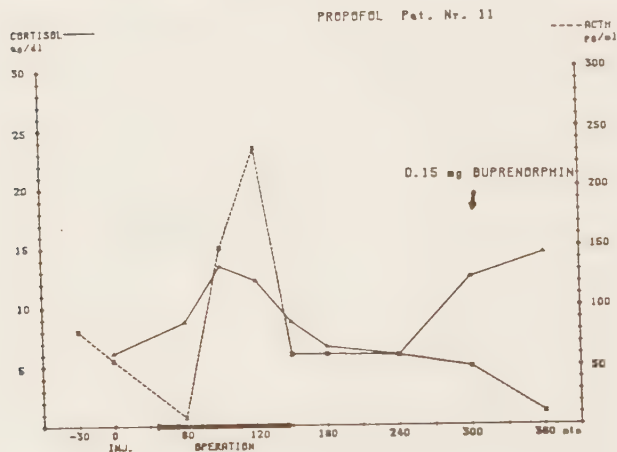
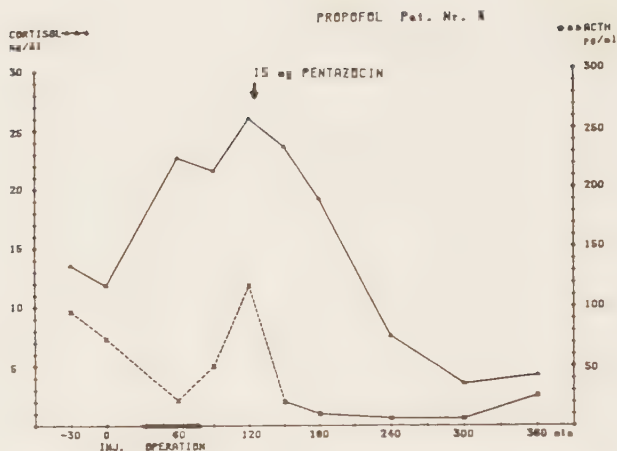
GRAPH 23



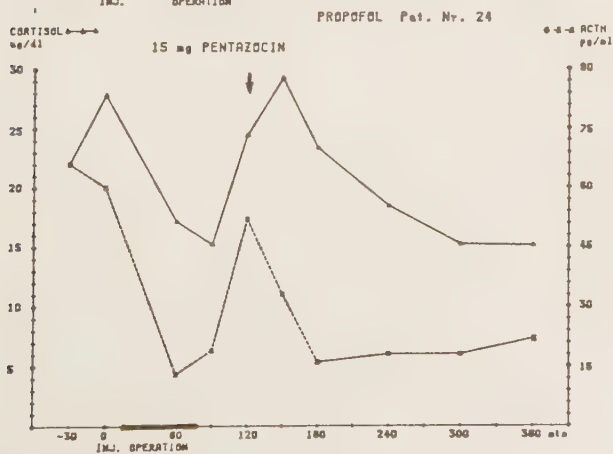
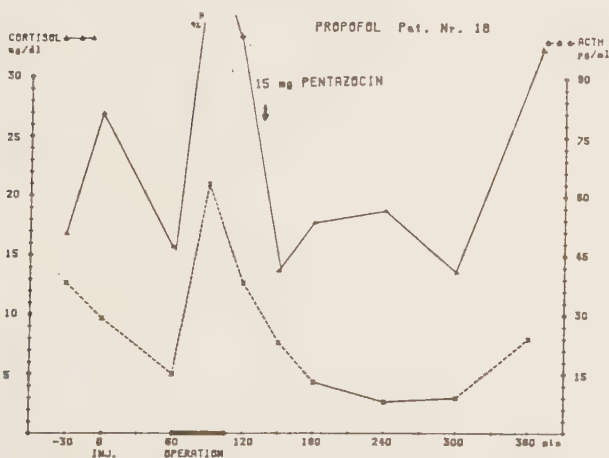
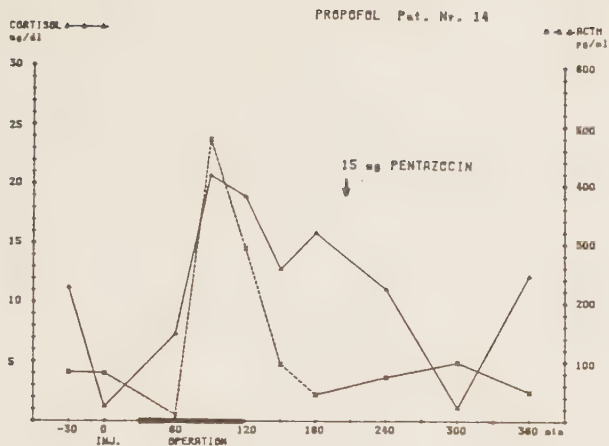
GRAPH 24



GRAPH 25



GRAPH 26



= L E B E N S L A U F =

= D A N K S A G U N G =

Für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser
Dissertation möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr.
Doenicke und seiner Frau, bei Herrn Suttman und bei Dr. Ul-
samer bedanken.

L E B E N S L A U F

- 3.12.1960 Geburt in Bamberg als zweites Kind des Chirurgen
Werner Raps und seiner Frau Gerda, geb. Aschenbr
ner
- 1967 - 1971 Grundschule im Hain zu Bamberg
- 1971 - 1980 Franz-Ludwig Gymnasium in Bamberg
- 1980 Allgemeine Hochschulreife; Bayrische Begabten-
förderung
- 1980 - 1982 Vorklinik an der Universität Regensburg
Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für
Anatomie
- 1982 - 1983 Studium der Humanmedizin an der Technischen Uni-
versität München
Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Ana-
tomie der Ludwig-Maximilians-Universität
- 1983 - 1984 Auslandsstipendium an der University of Colorado,
Boulder, Colorado/USA
- 1984 - 1985 Studium der Humanmedizin und Famulaturen am
Cook County Hospital, University of Illinois in
Chicago und am
Boulder Community Hospital; Boulder, Colorado/USA
Stipendienfonds der University of Illinois)
- 1985 - 1986 Studium der Humanmedizin an der Technischen Uni-
versität München
Erstes Staatsexamen der Medizin im März 1985
Zweites Staatsexamen der Medizin im August 1986
- 1986 - 1987 Praktisches Jahr in Chirurgie am
Cook County Hospital, University of Illinois;
Chicago/USA und am
Medical Center der University of Chicago
(Stipendien des Studienfonds der University of
Illinois und des DAAD)
- 1987 Praktisches Jahr in Orthopädie am
Kantonsspital der Universität Basel/Schweiz

- 1987 Praktisches Jahr in Innerer Medizin am
 Lehrkrankenhaus der TU München in Passau
- 1988 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für
 Molekularbiologie und Biochemie der Freien Universi-
 tät Berlin

Papyrus-Druck GmbH Berlin · ☎ 341 64 51
Dissertationen